9. interdisziplinärer SGA-Workshop

Kloster Schöntal

PROCEEDINGBAND 2011

SGA

Small for gestational age - Syndrom

IUGR

Intrauterine growth restriction

Epidemiologie,
Wachstumsfaktoren,
Infektionen, Eklampsie

***Themen aus anderen Bereichen*:**

Medizingeschichte
Neurologie, Kinderpsychiatrie
Endokrinologie, Stoffwechsel
HNO, Cochleaimplantation
aktuelle Forschungsergebnisse

9. interdisziplinärer SGA-Workshop 1.7.-2.7.2011 in Kloster Schöntal Proceedingband 2011

herausgegeben von

Prof.Dr.med. Siegfried Zabransky

Institut für Pädiatrische Endokrinologie und Präventivmedizin (IPEP) Homburg/Saar

---

unter Mitarbeit von

Referenten/Moderatoren

01- Bald Rainer (FK, Perinataldiagnostik/-Therapie Leverkusen)
02- Bertram Boris (Technische Orthopädie Uni Heidelberg)
03- Böhles Hansjosef (UKK Frankfurt)
04- Briese Volker (UFK Rostock)
05- Dötsch Jörg (UKK Köln)
06- Fischer Thorsten (FK Landshut-Achdorf)
07- Fricke Oliver (UKK Köln)
08- Heinrich Udo (UKK Heidelberg)
09- Hesse Volker (Deutsches Wachstumszentrum Berlin)
10- Hübler Axel (UKK Jena)
11- Kiess Wieland (UKK Leipzig)
12- Knieper Catherine (UFK Heidelberg)
13- Konrad Thomas (Stoffwechselzentrum Frankfurt/M)
14- Kulle Alexandra (UKK Kiel)
15- Lehnen Harald (FK Mönchengladbach)
16- Luttkus Andreas (FK Bielefeld)
17- Möller Jens (KK Saarbrücken)
18- Nüsken Eva (UKK Köln)
19- Nüsken Kai (UKK Köln)
20- Olbertz Dirk (Neonatologie, Klinik Sued Rostock)
21- Otte Johannes (KK Bielefeld)
22- Pfäffle Roland (UKK Leipzig)
23- Plinkert Peter (HNO Uni Heidelberg)
24- Queisser-Wahrendorf Annette (UKK Mainz)
25- Rohrer Tilman (UKK Homburg)
26- Schild Ralf (FK Hannover)
27- Schwab Matthias (Uni Neurologie Jena)
28- Sievers Caroline (Max Planck Institut München)
29- Stahnke Nikolaus (Endokrinologikum Hamburg)

30- Steinberger Daniela
(bio.logis Zentrum für Humangenetik Frankfurt/M)
31- Toth Bettina (UFK Heidelberg)
32- Trefz Fritz (KK Reutlingen)
33- van de Weyer Philipp (HNO Uni Heidelberg)
34- Voigt Manfred (Deutsches Wachstumszentrum Berlin)
35- von Gontard Alexander (Kinderpsych. Uni Homburg)
36- Zabransky Siegfried (IPEP Homburg/Saar)

Bibliographische Information der Deutschen Bibliothek: Die deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie. Detaillierte bibliographische Daten sind im Internet über http:/dnb.ddb.de abrufbar.

Printausgabe ISBN 978-3-943113-006

E-book ISBN 978-3-943113-013

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. Dies gilt insbesondere für Vervielfältungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen

2011 Medizinischer Verlag Siegfried Zabransky

Prof.Dr.Siegfried Zabransky
Im Fuchstal 8
D-66424 Homburg
Tel. +49 6841 172 785
Fax +49 6841 688 9553
eMail: zabransky.siegfried@web.de

Druck und Bindung: PRISMA Verlagsdruckerei, Saarbrücken
gedruckt auf säurefreiem und chlorfreiem gebleichtem Papier

Zitierweise:
9. Interdisziplinärer SGA-Workshop,
Proceedingband 2011, Hrsg. Siegfried Zabransky,
2011, Medizinischer Verlag Siegfried Zabransky

Referenten und Moderatoren 9.SGA-Workshop 2011

BALD Rainer, Dr.med.
Klinikum Leverkusen,
Frauenklinik, Neonatologie
Am Gesundheitspark 11
51375 Leverkusen
Tel. 0214-133279
rbald@mac.com

BERTRAM Boris, OTM
Universitätsklinik Heidelberg
Abt. Technische Orthopädie
Schlierbacher Landstr. 200A
69118 Heidelberg
Tel. 06221-966409,
Fax 069-966419
boris.bertram@med.uni-heidelberg.de

BÖHLES Hansjosef, Prof.Dr.
Dir. Klinik für Kinderheilkunde I
J.W.von Goethe Universität
Theodor Stern Kai 7, Haus 18
60590Frankfurt/Main
Tel. 069-63016473,
Fax 069-63015229
hansjosef.boehles@kgu.de

BRIESE Volker, Prof.Dr.
stellvertretender Klinikdirektor
Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum Südstadt Rostock, Südring 81
18059 Rostock
Tel. 0381-44016550,
Fax 0381-44014596
volker.briese@kliniksued-rostock.de

DÖTSCH Jörg, Prof.Dr.
Dir.der Klinik und Poliklinik für allg. Kinderheilkunde, Klinikum der Uni. zu Köln, Geb.6
Kerpener Str. 62
50937 Köln
Tel. 0221-4784358,
Fax 0221-4784635
joerg.doetsch@uk-koeln.de

FISCHER Thorsten, Prof.Dr.
Chefarzt der Frauenklinik mit
Perinatalzentrum Niederbayern
Brustzentrum Landshut
Krankenhaus Landshut Achdorf
Achdorfer Weg 3
84036 Landshut
Tel.: 0871-404-2707
thorsten.fischer@kh-landshut-achdorf.de

FRICKE Oliver, PD Dr.
Zentrum für Muskel- und Knochenforschung an der Uniklinik
Köln, Klinik und Poliklinik für allg. Kinderheilkunde
50924 Köln-Lindenthal
Tel. 0221-4784359
frickeo@uni-koeln.de

HEINRICH Udo, Prof.Dr.
Mühlweg 12, 69118 Heidelberg
Tel. 06221 800625
Udoheinrich@online.de

HESSE Volker, Prof.Dr.
Deutsches Wachstumszentrum
Gorlindestr. 2-20
10365 Berlin
Tel. 030-55185191,
Fax 303-55185283
vhesse@t-online.de

HÜBLER Axel, PD Dr.
Universitätskinderklinik
07743 Jena
Tel. 03641-938214
axel.huebler@med.uni-jena.de

KIESS Wieland, Prof.Dr.
Direktor der Klinik für Kinder und Jugendliche,
Med.-wiss. Leiter des Dep.für Frauen- und Kindermedizin,
Liebigstr. 20a,
04103 Leipzig
Tel.: 0341 – 9726000,
Fax: 0341 - 9726009
Wieland.Kiess@medizin.uni-leipzig.de

KNIEPER Catherine, Dr.med.
Gyn.Endokrinologie
Voßstr. 2, 69115 Heidelberg
Catherine.knieper@rwt.aachen.de

KONRAD Thomas, PD Dr.
Institut f.Stoffwechselforschung
Eschersheimer Landstr. 10
60322 Frankfurt/Main
Tel. 069-2400-5777,
Fax 069-2424-6399
t.konrad@stoffwechselzentrum.de
www.stoffwechselforschung.eu

KULLE Alexandra, Dr.rer.nat.
Uni.-Kliniken Schleswig-Holstein, Klinik für allg.Päd.
Schwanenweg 20,
24105 Kiel
Tel. 0431-5977191,
Fax 0431-5975071
alexandra.kulle@uk-sh.de

LEHNEN Harald, PD Dr.
Chefarzt Klinik für Frauenheilkunde
Elisabeth-Krankenhaus Reydt
Hubertusweg 100
41239 Mönchengladbach
Tel. 02166-3942200
Fax 02166-3942719
harald.lehnen@sk-mg.de

LUTTKUS Andreas, PD Dr.
Leiter der Frauenklinik im Perinatalzentrum ev.KH Bielefeld /
Klinikum Bethel
Burgsteig 13
D 33617 Bielefeld
Tel. 0521-772778261,
Fax 33617-77278252
andreas.luttkus@evkb.de

MÖLLER Jens, Prof.Dr.
Ärztl. Dir.Klinik für Kinder-Jugendmedizin,
Klinikum Saarbrücken
Winterberg 1, 66119 Saarbrücken
Tel. 0681-9632166,
Fax 0681-96312124
jmoeller@klinikum-saarbruecken.de

NÜSKEN Eva, Dr.
Universitätskinderklinik
Kerpener Str. 62
50937 Köln
Tel. 0221-47896875,
Fax 0221-47896868
eva.nuesken@uk-koeln.de

NÜSKEN Kai-Dietrich,PD Dr.
Universitätskinderklinik
Kerpener Str. 62
50937 Köln
Tel. 0221-47896875,
Fax 0221-47896868
kai-dietrich.nuesken@uk-koeln.de

OLBERTZ Dirk, Dr.med**.**
Chefarzt Neonatologie
Klinikum Südstadt,Südring 81,
18059 Rostock
Tel. +49 381-4401-5501
Fax +49 381-4401-5599
Dirk.olbertz@kliniksued-rostock.de

OTTE Johannes,Prof.Dr.med.
CA Kinderklinik,Ev. Krankenhaus Bielefeld
Grenzweg 10,
33617 Bielefeld
Tel. 0521-772778059
Fax 5021-77278060
Petra.altner@evkb.de

PFAEFFLE Roland, Prof.Dr.
Leiter der Abt.Päd. Endokrinologie , Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche der Universität Leipzig,
Liebigstr. 20a
04103 Leipzig
Tel. +49-(0)341-97 26 331
roland.pfaeffle@medizin.uni-leipzig.de

PLINKERT Peter K., Prof.Dr.
ärztl Direktor Univ.HNO-Klinik
Im Neuenheimer Feld 400
Heidelberg
Tel. 06221-566701,
Fax 06221-564641
peter_plinkert@med.uni-heidelberg.de

QUEISSER-WAHRENDORF Annette, PD Dr.Oberärztin
Klinik für Kinder-und Jugendmedizin Joh. Gutenberg
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz
Tel./Fax 06131-172773
queisser@kinder.klinik.uni-mainz.de

ROHRER Tilman R., PD Dr.
Universitätskinderklinik
Kirrberger Str. 1
66424 Homburg
Fax: +49 6841 1628433
tilman.rohrer@uniklinikum-saarland.de

SCHILD Ralf, Prof.Dr.med.
Chefarzt Frauenklinik
Diakonische Dienste Hannover
Humboldtstr.5
30169 Hannover
Tel. 0511-1292310,
Fax 0511-1292355
ralf.schild@ddh-gruppe.de

SCHWAB Matthias, Prof.Dr.
Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Jena
Erlanger Allee 101
07747 Jena
Tel. 03641-9-323486
Fax 03641-9-323412
Matthias.schwab@med.uni-jena.de
Sekretariat: Frau Kaie
Tel. 03641-323401, Fax 03641-323402

SIEVERS Caroline, Dr.
Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Kraepelinstr.2-10
80804 München
csievers@mpipsykl.mpg.de

STAHNKE Nikolaus, Prof. Dr.
Endokrinologikum
Lornsenstr. 4-6
22767 Hamburg
Tel. 040-5633554,
Fax 040-41541144
Prof.Stahnke@web.de

STEINBERGER Daniela,
Prof.Dr.med, MBA,
bio.logis Zentrum für Humangenetik
Altenhöferallee 3
60327 Frankfurt/Main
Tel. 069-53084370,
Fax 069530843711
Mobil +49 175 / 2245367
daniela.steinberger@bio.logis.de

TOTH Bettina, Prof. Dr.
Ltd. Oberärztin
Gyn. Endokrinokogie/
Fertilitätsstörungen
Voßstr. 2, 69115 Heidelberg
Tel. +49 6221 567910
Fax +49 6221 564099
Bettina.toth@med.uni-heidelberg.de

TREFZ Fritz, Prof.Dr.
Kreiskliniken Reutlingen GmbH
MVZ Gammertingen
Marktstr. 4,
72501 Gammertingen
Tel. 07121-44038,
Fax 07121-44028
friedrich.trefz@gmx.de

van de WEYER Philipp,
PD Dr., OA,
HNO-Klinik der Universität
Im Neuenheimer Feld 400
Heidelberg
Tel. 06221-566701,
Fax 06221-564641
philipp.vandeweyer@med.uni-heidelberg.de

VOIGT Manfred, PD Dr.
Deutsches Wachstumszentrum Berlin, AG: Rostock/
Sievershagen, Kükensteg 13
18069 Sievershagen
Tel.: 0381/8096531
voim13@t-online.de

von GONTARD Alexander, Prof.Dr.,
Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie
Universitätsklinikum des Saarlandes
66421 Homburg/Saar
Tel. 06841-1624395,
Fax 06841-24397
alexander.von.gontard@uks.eu

ZABRANSKY Siegfried,Prof.Dr.
Institut für Päd. Endokrinologie und Präventivmedizin (IPEP)
Im Fuchstal 8
66424 Homburg/Saar
Tel. 06841-172785
Fax 06841-6889553
Zabransky.siegfried@web.de
www.sga-syndrom.de

Programm

Do., den 30.06.2011 **Get together**
18h Stehempfang im Kreuzhof und Kreuzgang
19h **Konzert**: Gitarre Roberto Legnani/Cello Ariana Burstein
Der **Workshop** beginnt am Freitag um 8h und endet am Samstag um 13h.

1.aus dem Bereich Orthopädie
Moderation: Böhles

Zur Geschichte der Armprothetik (Bertram)
Versorgungskonzept bei Dysmelie (Bertram)

2.aus dem Bereich der Gynäkologie
Moderation: Luttkus

2.1 Epidemiologie von SGA und IUGR (Queisser)

2.2. Schwere fetale Wachstumsstörung und Eklampsie

Therapie der Eklampsie (Briese)
Folgen für Mutter und Kind (Fischer)
Ist die Früherkennung einer Eklampsie möglich? (Schild)

2.3. Peripartale Infektionen
Moderation: Bald

Aus der Sicht des Geburtshelfers (Luttkus)
Aus der Sicht des Pädiaters (Otte)

3.1 aus dem Bereich der Pädiatrie – HNO
Moderation: Otte

Hörrehabilitation – Cochlea Implantation
(Van de Weyer)
Sprachentwicklung prälingual ertaubter Kinder nach CI – Versorgung (Plinkert)

3.2 Kinderpsychiatrie, Neurologie

Moderation: Fricke, von Gontard

Depressive Störungen bei Kindern, Jugendlichen und ihren Eltern (Von Gontard)

Methodische Aspekte für den pädiatrischen Endokrinologen zur Untersuchung neuropsychologischer Funktionen beim Kind und Jugendlichen (Fricke)

Zusammenhänge zwischen der motorischen und kognitiven Entwicklung bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht (Fricke)

• Endokrinologie

4.1 Zur Geschichte des menschlichen Wachstums (Hesse)

4.2 Wachstumsfaktoren

Moderation: Heinrich

Molekulare Ursachen von intrauteriner Wachstumsverzögerung -Mutationen von Transkriptionsfaktor-Genen und des IGF-I-Rezeptor-Gens beim Menschen (Pfäffle, Kiess)

Wachstumsfaktoren in der feto-plazentaren Einheit und im postnatalen Serum: Endet die Programmierung mit der Geburt? (Hübler)

4.3 Ullrich-TurnerSyndrom, Noonan-Syndrom

Moderation: Zabransky

Ullrich-Turner Syndrom: Problematik im Kindes- und Erwachsenenalter (Stahnke)
Fertilität und künstliche Befruchtung bei Frauen mit Ullrich-Turner-Syndrom (Knieper, Toth)
Noonan Syndrom (Rohrer)

4.4 Psychoneuroendokrinologie:
Hormonelle Einflüsse auf Strukturen und Funktionen des Nervensystems

Moderation: von Gontard

Einflüsse der somatotropen Achse auf das ZNS (Sievers)

Einfluss pränataler Glukokortikoide auf die Reifung und spätere Funktion des ZNS (Schwab)

4.5 Endokrinologie, Varia

Moderation: Stahnke

Steroidanalytik bei AGS (Kulle Alexandra)

Kleinwuchstherapie bei CNI (Dötsch)

5. Stoffwechsel

Moderation: Böhles

Neue therapeutische Möglichkeiten der Phenylketonurie als „Faltungskrankheit".
(Trefz)

Epigenetik und Gestationsdiabetes
(Lehnen)

6. aktuelle Forschungsergebnisse

Moderation: Dötsch

Der Zugang zum persönlichen Genom: Mythen, Fakten, Visionen.
(Steinberger Daniela)

Rolle des Geschlechts bei experimenteller intra-uteriner Wachstumsretardierung- Daten aus dem A. uterina-Ligatur-Modell und dem Low-Protein-Modell der Ratte (Eva Nüsken)

Natriumhaushalt und Aufholwachstum nach intrauteriner Wachstumsretardierung durch A. uterina-Ligatur bei der Ratte
(Kai Nüsken)

Insulinsensitivität und kardiovasculäres Risiko- eine Zusammenfassung der europäischen Multizenter EU-RISC-Studie (Konrad)

Geburtsgewichtsperzentilwerte für Mädchen und Knaben (12 Müttergruppen) (Olbertz, Voigt)

VORWORT

Ich begrüße die Teilnehmer des Workshops 2011.

Für Ihre aktive Mitarbeit bei der Gestaltung des Programms und Herstellung des zeitgerecht zum Workshop vorliegenden Proceedingbandes 2011 bedanke ich mich.

Auch weite Anreisen aus Berlin, Hamburg, Rostock, Bielefeld, Leverkusen, Köln, Homburg, Mainz, u.a. Orten waren offensichtlich kein Grund, an diesem wunderschönen Ort Kloster Schöntal im Jagsttal am 9.SGA-Workshop teilzunehmen.

Der Proceedingband 2011 zum 9. interdisziplinären SGA-Workshop enthält 3 geschichtliche Themen:
Böhles, Betrachtungen zu Götz von Berlichingen (Vortrag, gehalten an dessen Grab in Kloster Schöntal anlässlich des 8. Interdisziplinären SGA-WS, 24. Juni 2010)
Betram, Zur Geschichte der Armprothetik;
Hesse, Zur Geschichte des menschlichen Wachstums

In Kloster Schöntal und den ganz in der Nähe gelegenen Orten Jagsthausen und Berlichingen liegt es nahe, sich mit der Person Götz von Berlichingen zu befassen. Böhles zeichnet die historische Gestalt mit den kriegerischen Verstrickungen zur Zeit der Bauernaufstände und stellt dem gegenüber die Sichtweise Goethes, der dem Götz mit seinem dramatischen Werk ein unsterbliches Denkmal setzte.

Aus medizinischer Sicht liegt es nahe, bei diesem Workshop das Thema aufzugreifen, und u.a. über "die eiserne Hand" des Götz etwas zu hören. Bertram (Techn. Orthopädie, Uni Heidelberg) beschreibt sehr anschaulich die Geschichte der Armprothetik, die dokumentiert erst im 16. Jahrhundert mit der ausführlich beschriebenen Hand des Götz von Berlichingen (um 1480 -1562) beginnt.

Nicht weniger spannend geht Hesse auf die Geschichte des menschlichen Wachstums ein. Für pädiatrische Endokrinologen ist dieser Beitrag eine wahre Fundgrube geschichtlicher Daten.

Zum Leitthema des Workshops (SGA/IUGR) werden folgende Themen behandelt:

Epidemiologie (Queisser-Wahrendorf), Schwere fetale Wachstumsstörung und Eklampsie (Briese, Fischer, Schild), Peripartale Infektionen (Luttkus, Otte), Molekulare Ursachen von intrauteriner Wachstumsverzögerung beim Menschen (Kiess, Pfäffle).

Das thematische Ziel des Workshops ist es u.a. auch, aus anderen medizinischen Fachbereichen Aktuelles berichten zu lassen und zu diskutieren:

- Orthopädie: Versorgungskonzept bei Dysmelie
- HNO: Hörrehabilitation, Cochlea-Implantation
- Kinderpsychiatrie: Depressive Störungen bei Kindern, Jugendlichen und ihren Eltern
- Neurologie: Neuropsychologische Funktionen
- Endokrinologie: Wachstumsfaktoren, UTS, Noonan Syndrom, Renaler Kleinwuchs, Steroidanalytik

- Stoffwechsel: PKU als Faltungskrankheit; Epigenetik bei GDM
- aktuelle Forschungsergebnisse: Das persönlichen Genom, EU-RISC-Studie; tierexperimentelle Studien (Bedeutung des Geschlechts; Na-Haushalt und Aufholwachstum); aktuelle Perzentilenwerte für das Geburtsgewicht (unter Berücksichtigung von Körperhöhe und Körpergewicht der Mütter)

Die Referenten haben trotz der zeitlichen Probleme in der Klinik sehr engagiert, und dann auch noch zeitgerecht, sehr sorgfältig und gründlich ausgearbeitete Manuskripte mit hinreichenden Quellenangaben geliefert. Es ist ein stattliches Büchlein daraus geworden, dem ich viele interessierte Leser wünsche.

Siegfried Zabransky (im Juni 2011)

Betrachtung zu Götz von Berlichingen

Vortrag, gehalten an dessen Grab in Kloster Schöntal am
24. Juni 2010 anlässlich des
8. Interdisziplinären SGA-Workshops

Prof. Dr.med. Dr.h.c. Hansjosef Böhles
Direktor des Zentrums für Kinder- u. Jugendmedizin,
Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt am Main.

Götz von Berlichingen

Bei diesem Namen fällt jedem Deutschsprachigen zunächst ein deftiges Zitat ein. Goethe legt diesem die Worte in den Mund:

„Sag deinem Hauptmann vor ihro Kayserlichen Majestät hab ich, wie immer schuldigen Respeckt. Er aber, sags ihm, er kann mich im Arsch lecken".

Goethe lässt diesen Satz übrigens nur bis 1774 im Text. Vollends peinlich ist er ihm dann im Alter, weshalb in der Gesamtausgabe seiner Schriften an dieser Stelle nur noch ein paar Striche stehen.

Wäre dieses Goethe-Stück nicht entstanden, dann würde man, abgesehen von Regionalhistorikern des ausgehenden Mittelalters, diesen Götz von Berlichingen kaum noch kennen.

Ich werde versuchen, mich dieser Persönlichkeit von zwei Seiten zu nähern: einmal über die historische Gestalt und über Goethe und die zeitlichen Umstände, die zu diesem Werk: „Götz von Berlichingen, der Ritter mit der eisernen Hand" geführt haben.

Der historische Götz von Berlichingen:

Er erhielt seine historische Bedeutung durch die schwäbischen Bauernkriege im frühen 16. Jahrhundert (1525), die sich u.a. in dieser Region abspielten, in der wir uns jetzt befinden.

Gottfried, genannt „Götz" von Berlichingen wurde um 1480 geboren, vermutet wird Berlichingen oder Jagsthausen. Gestorben ist er im Alter von ca. 82 Jahren (23.7.1562) auf Burg Hornberg in Neckarzimmern.

Nach dieser Burg benannte er sich selbst mit dem Namen: „von Berlichingen zu Hornberg". Er war ein fränkischer Reichsritter, deren häufige Stellung im späten Mittelalter die von „reichsfreien Ministerialen", d.h. im modernen Verständnis, von im kaiserlichen Dienst stehenden Beamten war. Der Begriff „Ministeriales" tauchte im Merowingerreich, im 7. Jahrhundert für höhergestelltes, aber „höriges Hofgesinde" auf. Ab der Karolingerdynastie ist der Begriff „ministerialis" definiert als Inhaber eines Amtes oder Aufgabenbereiches, eines „Ministerium". Ab dem 12. Jahrhundert durften sich die Ministerialen mit dem Titel „Milites", also Ritter, bezeichnen. Reichsministeriale nahmen eine gesonderte Stellung ein. Sie unterstanden direkt dem König bzw. Kaiser und nahmen vor allem gehobene Verwaltungsaufgaben wahr und leisteten Kriegsdienst als schwere Panzerreiter. Diese Ritter haben in Franken beim Ausbau von Siedlungen und dem Errichten kleiner Rittersitze einen wichtigen Beitrag zu Besiedlung und Identität der Region geleistet. Sie standen im Spannungsfeld mit den immer wichtiger werdenden Territorialherren, wie z.B. den Burggrafen von Nürnberg oder den Bischöfen von Bamberg und Würzburg. Die Ritter selbst

organisierten sich im sog. Fränkischen Ritterkreis. Götz entstammte dem Geschlecht der Herren von Berlichingen und war das letzte von 10 Kindern des Kilian von Berlichingen aus Jagsthausen und der Margaretha von Thüringen. Einige Jahre seiner Kindheit verbrachte er auf der von hier nahegelegenen Burg Jagsthausen, auf der jährlich die Festspiele mit Aufführungen des Götz von Berlichingen stattfinden.

1494, also mit 14 Jahren, trat er in den Dienst seines Onkels Konrad von Berlichingen, der ein erfahrener Ritter, Hofmeister und Berater der Markgrafen von Brandenburg-Ansbach war. Nach dem Tod seines Onkels wurde Götz in Ansbach von Markgraf Friedrich II zunächst als „Türhüter" in den Hofdienst übernommen. Da sich der eigensinnige Knabe nicht dem höfischen Protokoll unterordnen wollte, gab ihn der Markgraf dem Ritter Veit von Lentersheim in die Lehre.

Mit etwa 17 Jahren wandte er sich dem Waffenhandwerk zu, das er sein ganzes Leben lang ausüben und das ihm seinen zweifelhaften Ruhm einbringen sollte.

Mit Veit und dem Markgrafen folgte er Kaiser Maximilian I. 1497 nach Burgund, Lothringen und Brabant, die dieser gegen die Ansprüche König Ludwigs XI. von Frankreich verteidigte. Wie wir aus der Definition des freien Reichsritters gelernt haben, sollte Götz für den Kaiser kämpfen und die Rechte aller Stände verteidigen. Er verpflichtete sich jedoch gemeinsam mit seinem Bruder Philipp dem Raubritter Hans Talacker von Massenbach, der sich durch Wegelagerei, Plünderungen und Brandschatzungen bereits einen zweifelhaften Ruf erworben hatte. Er geriet damit sozusagen auf die schiefe Bahn. Als der Schwäbische Bund, ein Zusammenschluss der schwäbischen Städte, gegen Talacker zu Felde zog, musste sich Götz im Winter

1501/02 auf die Burg Sodenberg seines Vetters Neidhardt von Thüngen zurückziehen. Die folgenden Jahre waren von steten Scharmützeln und Fehden geprägt.

So beteiligte sich Götz 1502 freiwillig an der Fehde zwischen den Markgrafen von Brandenburg-Ansbach und der freien Reichs-stadt Nürnberg.

1504 zog Götz auf bayerischer Seite in den Landshuter Erbfolgekrieg zwischen Rheinpfalz und Bayern. Zwei Brüder von Götz kämpften im selben Krieg auf pfälzer Seite.

In diesem Krieg verlor er am 23. Juni 1504 bei der Belagerung Landshuts durch eine Schussverletzung die rechte Hand. Diese Verletzung fesselte Götz bis Frühjahr 1505 ans Krankenlager. Die Hand wurde nach seiner Rückkehr nach Jagsthausen durch eine mit einem künstlichen Mechanismus versehene Eisenhand ersetzt. Es war eine Art Handschuh, der am Unterarmstumpf festgeschnallt wurde und die Stellung der Finger mit Hilfe von Zahnrädern fixiert werden konnte. Er konnte damit einen Schwertgriff kräftig umfassen und nach wie vor kämpfen. Diese Prothese, die ihm seinen Beinahmen **„Ritter mit der eisernen Hand"** einbrachte ist noch heute im Museum der Götzenburg zu besichtigen.

Die folgenden Jahre wurden durch zahlreiche Fehden bestimmt. In dieser Zeit flackerte das Rittertum ein letztes Mal auf. Noch nicht an den allgemeinen Landfrieden gewöhnt und eifersüchtig auf den Reichtum der Städte und Kaufleute, versuchten viele Ritter ihre vermeintlichen Rechte mit Waffen-gewalt durchzusetzen, um zu Lösegeld und Beute zu kommen.

Götz führte eine erbitterte Fehde mit Nürnberg und überfiel mit 130 Reitern am 18. Mai 1512 zwischen Forchheim und Neuseß 95 Kaufleute aus Nürnberg, Augsburg, Ulm und

anderen Städten, die unter Bamberger Geleit von der Leipziger Messe kamen. Daraufhin verhängte Kaiser Maximilian die Reichsacht über Götz und seine Verbündeten. Die Städte des schwäbischen Bundes erklärten ihm 1513 die Fehde wegen Schädigung von Bundesmitgliedern. Nach mehreren Kämpfen und langen Verhandlungen wurde Götz 1514 gegen das Versprechen 14 000 Gulden zu zahlen von der Acht entbunden. Jedoch einige Jahre später, 1518, wurde er wegen derartiger Fehden erneut geächtet. Berlichingen scheint auch in die Pläne seines Freundes Fanz von Sickingen vielfach verflochten gewesen zu sein, an dessen Fehden, z.B. gegen Worms, gegen den Herzog von Lothringen, gegen den Landgrafen von Hessen, er ebenfalls teilnahm.

1519 stand er Herzog Ullrich von Württemberg im Krieg gegen den Schwäbischen Bund bei. Dabei wurde er jedoch verwundet und gefangen genommen. Der Schwäbische Bund setzte ihn in der Stadt Heilbronn in Haft. Dem Einspruch seiner Freunde verdankte er es, dass er das Gefängnis im heilbronner Bollwerksturm mit einer „ritterlichen Haft" im Gasthaus zur Krone vertauschen durfte. Im Oktober 1522 leistete er den eidlichen Fehdeverzicht (Urfehde) und konnte sich auf seine Burg Hornberg zurückziehen.

Erst wieder 1525 wurde er durch die beginnenden Bauernkriege aus seiner Ruhe gerissen. Der Deutsche Bauernkrieg entstand aus der Ausweitung lokaler Bauernaufstände ab 1524 in weiten Teilen des süddeutschen, österreichischen und schweizer Sprachraumes, wobei die Bauern mit ihren 12 Artikeln von Memmingen erstmals festumrissene Forderungen formulierten, welche als *frühe Formulierung von Menschenrechten* angesehen werden können. In Schwaben, Franken, dem Elsass

und Thüringen wurden die Aufstände 1525 niedergeschlagen. Für das Verständnis der historischen Abläufe ist grundsätzlich zu bedenken, dass der Hochadel nicht an einer Änderung der Lebensumstände der Bauern interessiert war, weil dadurch zwangsläufig seine eigenen Privilegien und Vorteile eingeschränkt worden wären. Der niedere Adel ging dem Niedergang entgegen und hatte mit einem dramatischen Bedeutungsverlust zu kämpfen, was zu eigenen Aufständen führte (Pfälzischer Ritteraufstand). Der Versuch niederer Adeliger, sich durch Raubrittertum, über Wasser zu halten, ging größtenteils wiederum zu Lasten der Bauern.

Auch der Klerus war gegen jede Veränderung: Der Katholizismus in der bestehenden Form stellte die Kernsäule des Feudalismus dar; die kirchlichen Einrichtungen waren in der Regel selbst feudal organisiert; kaum ein Kloster existierte ohne zugehörige Dörfer. Die Kirche bezog ihre Einnahmen vorwiegend aus Spenden, einem schwunghaften Ablasshandel sowie dem Zehnten, der auch für den Adel eine wichtige Finanzquelle war.

Im Frühjahr 1525 bildeten sich bewaffnete sog. Bauernhaufen. Als der sog. Odenwälder Haufen nach Gundelsheim in die Nähe von Burg Hornberg kam, sah sich Götz, wie viele seiner Standesgenossen gezwungen, einen Vertrag mit den Bauern zu schließen und sich in den Dienst gegen den Schwäbischen Bund verpflichten zu lassen. Da es keinen anderen kriegserfahrenen Anführer gab, zwangen die Bauern Götz, die Führung des Odenwälder Haufens zu übernehmen.

Nach Beendigung des Bauernkriegs wurde Götz angeklagt; er rechtfertigte sich persönlich vor dem Reichstag in Speyer 1526 mit der Begründung, dass er die aufgezwungene Führung nur angenommen habe, um schlimmeres zu verhindern. Er

wurde vom Reichskammergericht für unschuldig erklärt, aber in der Folge durch Betreiben seiner Feinde im Schwäbischen Bund für zwei Jahre gefangen gehalten. Götz musste schwören, sich Zeit seines Lebens nur noch im Bereich seiner Burg Hornberg aufzuhalten, nie wieder ein Pferd zu besteigen und keine Nacht außerhalb des Schlosses zu verbringen. Götz hielt sich weitgehend an diese Auflagen und hielt sich in den nächsten Jahren im Bereich seiner Burg auf. 1540 löste der Kaiser den bereits 60-jährigen aus seiner Acht und nahm ihn unter seinen Schutz, weil er die Dienste des erfahrenen Kriegers im *Kampf gegen die Türken* benötigte. Binnen 2 Wochen rekrutierte Götz 100 Ritter und gelangte mit diesen bis Wien, wo er ein bis zwei Monate war. Noch einmal zog er mit Karl V gegen die Franzosen und erkrankte vor St. Dizier an der Ruhr. Nach dem Frieden von Crespy kehrte er nach Hornberg zurück, wo er die letzten Lebensjahre in Ruhe verbrachte. Die große Zeit der Ritter und damit auch des Götz von Berlichingen war vorbei.

Er starb am 23. Juli 1562 im Alter von 82 Jahren und wurde hier im Kreuzgang des Klosters Schöntal beigesetzt**.**

Von Goethe wird uns ein anderer Götz vorgestellt.

Goethes Götz von Berlichingen.

Götz von Berlichingen wurde als ein unabhängiger, freiheitsliebender Charakter gesehen, der sich in einem Konflikt mit einer sich neu etablierenden Gesellschaft befand. Er war damit eine ideale Gestalt für die Literaturströmung des Sturm und Drang. Die Wirkung des Dramas war sensationell.

Friedrich II natürlich, als Angehöriger des Hochadels, lehnte das Stück empört ab, während die junge Generation es

enthusiastisch feierte. Unerhört neu war die Sprache des Dramas mit einer dem Leben entsprechenden, nicht stilisierten Wortwahl und Sprechweise. Um die Entstehung dieses Dramas zu verstehen sollten wir kurz das Umfeld Goethes in dieser Zeit kennenlernen.

1765, im Alter von 16 Jahren, ging Goethe auf Wunsch seines Vaters nach Leipzig, wo er Vorlesungen vor allem über Jura aber auch über Philosphie, Literatur und Medizin hörte.

1768 erkrankte er akut. Ein Blutsturz, wahrscheinlich im Rahmen einer Lungentuberkulose, zwang ihn zur Rückkehr nach Frankfurt. In Frankfurt nahm die Krankheit zeitweise bedrohliche Formen an. Eine Geschwulst am Hals musste aufgeschnitten werden. Danach litt Wolfgang an Verstopfung, die erst durch ein „geheimnisvolles Wundermittel" (wahrscheinlich einfaches Glaubersalz) des Hausarztes behoben werden konnte. Er musste viel liegen und verließ oft wochenlang nicht das Haus. Im Frühling 1770 jedoch fühlte sich der jetzt 20-Jährige wieder gesund genug, um weiterstudieren zu können. Nach dem Plan des Vaters hatte dies in Straßburg zu geschehen, was ihm durchaus behagte.

Straßburg war damals schon 90 Jahre französisch, aber weiterhin von deutscher Art geprägt. Es war eine Grenzland Garnison mit 55 000 Einwohnern. Der 20-jährige Goethe zog zu einem Kürschnermeister am Fischmarkt und seinen Mittagstisch findet er bei den Schwestern Lauth in der Knoblochgasse, wo er einzelne Persönlichkeit kennenlernte, u.a. auch den Theologen **Franz Christian Lerse** zu dem er Vertrauen hat und ihm zugeneigt war. Goethe setzte ihm in seinem Götz von Berlichingen in der Gestalt des Franz Lerse ein Denkmal. Die meisten Studenten des Mittagstisches waren angehende Mediziner und

weil Goethe schnell herausfand, dass ihm neben seinen Jurastudien Zeit blieb belegte er noch die Fächer Chemie, Chirurgie und Anatomie. Letzteres bei **Johann Friedrich Lobstein**, einem weithin bekannten Vertreter seines Faches. Lobstein dürfte den etwas Älteren unter uns noch aus der Einteilung der Osteogenesis imperfecta in Typ Lobstein und Typ Vrolik bekannt sein.

Am 4. September 1770 kam ein 26-jähriger intellektueller Theologe und Pädagoge nach Straßburg, um sich von Dr. Lobstein am Auge operieren zu lassen. Es war **Johann Gottfried Herder.** Bis 1771 quälte sich der Patient durch zahlreiche Operationen, aber keine brachte die gewünschte Besserung. Es wurde ihm wegen einer Tränenfistel der Nasenknochen durchbohrt und er musste 20 Schnitte und 200 Sondierungen mit Pferdehaar über sich ergehen lassen.

Am 25. und 27. September absolviert Goethe das Vorexamen. Im Oktober 1770 traf Goethe Herder. Aus der Begegnung erwuchs eine lebenslange Beziehung. Mit Herder Bekanntschaft geschlossen zu haben war für Goethe eines der wichtigsten Ereignisse jener Zeit überhaupt. Der 5 Jahre ältere Herder war ein rundum gebildeter intellektueller Feuerkopf aus Ostpreußen. Er sammelte die „Stimmen der Völker in Liedern" und prägt in dieser Anthologie den Begriff **„Volkslied**". Er forderte auch Goethe auf, an dieser Sammlung mitzuarbeiten, was dieser auch mit einigen Beiträgen elsässischer Lieder auch tat. Für die Gestalt des historischen Götz begann sich Goethe in Zusammenhang mit seinen Studien zur Reichs- und Rechtsgeschichte des 15. und 16. Jahrhunderts zu interessieren.

Die Entstehung des Götz von Berlichingen fiel an den Anfang des Sturm und Drang, der Literaturströmung vor der Weimarer Klassik. Dieser Umbruch ging unter anderem von

jungen Leuten in Frankfurt und Straßburg aus, die dem Umfeld Goethes entstammen.

Die Anregungen kamen vor allem von **J.J. Rousseau** (1712-1778) dessen Ideen durch J.G. Herder an Goethe weitergeleitet wurden. **Sturm und Drang,** bezeichnet eine Strömung der deutschen Literatur in der Epoche der Aufklärung, die etwa von 1767 bis 1785 hauptsächlich von jungen Autoren getragen wurde.

Die Benennung erfolgte 1776 durch das Drama „Sturm und Drang" des deutschen Dichters **Friedrich Maximilian Klinger**. Wegen der „Verherrlichung des Originalgenies als Urbild des höheren Menschen und Künstlers" wird diese Strömung auch als **„Geniezeit"** bezeichnet. Sie ist gekennzeichnet von der Fülle des Herzens und der Freiheit des Gefühls. Das Gefühl rückte ins Zentrum der literarischen Aussage. Das Aufbegehren der Jugend hatte in dieser Zeit ein Äquivalent gefunden. Die ausdrucksstarke Sprache des Sturm und Drang war voller Ausrufe, halber Sätze und forcierter Kraftausdrücke und neigte zum derbrealistisch Volkstümlichen. Man nahm kein Blatt mehr vor den Mund und brachte die Sprache des Volkes und der Jugend auf die Bühnen.

Herder, der zum Wegbereiter des Sturm und Drang wurde, kritisierte die Arroganz der Aufklärung gegenüber dem einfachen Volk und forderte dazu auf, auch Volkslied und Volksdichtung als Kunst anzuerkennen.

Er schreibt: „Die Stimme des Herzens ist ausschlaggebend für die vernünftige Entscheidung". Das Gefühl rückte damit ins Zentrum der literarischen Aussage.

Goethe selbst verfasste 3 Versionen des Götz. Die erste schrieb er 1771 in wenigen Wochen als einfache Dramatisierung der ritterlichen Chronik.

Diese Fassung, der Urgötz, trägt den Titel „Geschichten Gottfriedens von Berlichingen mit der eisernen Hand".

Die zweite Version mit dem Namen „Götz von Berlichingen mit der eisernen Hand. Ein Schauspiel" entstand 1773. Es unterscheidet sich von der Urfassung durch Konzentration des Textes aber auch durch das Fehlen der ursprünglichen Frische und Unbekümmertheit.

1804 schrieb Goethe noch eine dritte Abwandlung, die er den Bühnenverhältnissen der damaligen Zeit anpasste. Man hat sich oft gefragt, warum Goethe ausgerechnet einen Raubritter zum Helden seines ersten bedeutenden Stückes gemacht hat.

Goethe schreibt in Dichtung und Wahrheit, ihn habe die „Gestalt eines rohen, wohlmeinenden Selbsthelfers in wilder anarchischer Zeit fasziniert" Die Handlung des Götz von Berlichingen zeigt einen edlen Ritter, der im Streit mit dem Bischof von Bamberg lebt, da dieser ihm Untreue gegenüber dem Kaiser vorwirft. Doch eigentlich ist es der Bischof, der von den kaiserlichen Gesetzen nur jene befolgt, die ihm von Nutzen sind. Götz hingegen bemüht sich auf seine Weise, eben auch durch Gewalt, um eine allgemeine Einhaltung der Gesetze. Daneben versucht er ständig, den Unterdrückten und Ausgenutzten zu helfen. In dem Stück treffen wir die Personen und Orte aus dem Leben des historischen Götz wieder.

Goethes Götz stirbt während seiner Gefangenschaft im Turm zu Heilbronn in relativ jungen, ca. 45 Jahren.

Der historische Götz wurde dagegen, wie wir erfahren haben, 82 Jahre, bevor er hier in Kloster Schöntal zu Grabe getragen wurde.

Geschichte der Armprothetik

Boris Bertram
Abt. Technische Orthopädie, Universität Heidelberg

Die Entwicklung von vielfältigen Werkzeugen ist eine der Eigenschaften, welche den Menschen seit Anbeginn seiner Geschichte auszeichnen. Der technische Fortschritt ermöglicht es vielen Menschen ihre täglichen Aufgaben mit Hilfsmitteln immer schneller und einfacher zu bewältigen. Diese Werkzeuge machen die Verrichtungen effizienter oder bequemer. Messer zerteilen Lebensmittel in mundgerechte Portionen, Schaufeln bewegen mehr Erdreich, als es die bloßen Hände schaffen können und mit dem Auto verkürzt sich die Zeit für die Strecke Heidelberg – Schöntal von 20 Stunden Fußmarsch auf 90 Minuten Fahrt. All diese Werkzeuge sollen vermeintliche Unzulänglichkeiten ausgleichen und dienen dem Menschen dazu, ihm die Aktivitäten des täglichen Lebens und der Freizeit zu erleichtern oder gar erst zu ermöglichen.

Die meisten Werkzeuge sind für Menschen ohne körperliche funktionelle Einschränkungen konzipiert und erfordern einen weitgehend intakten Bewegungsapparat zu ihrer Bedienung. Doch sobald dieser dem Anwender nicht oder nur eingeschränkt zur Verfügung steht, ist der Gebrauch dieser Werkzeuge gefährdet und somit die Lebensqualität des Betroffenen eingeschränkt. Die Lösung dafür sind eigens für diesen Betroffenen entwickelte und angefertigte orthopädische Hilfsmittel, durch welche das funktionelle Defizit zumindest so weit ausgeglichen werden soll, dass der physiologische Zustand selbst oder eine Annäherung an diesen erreicht werden kann.

Diese Erkenntnis ist vermutlich so alt, wie die Menschheit selbst. Da jedoch Aufzeichnungen und verwendete Materialien dem Verfall erlagen, ist diese Vermutung nur schwer zu belegen. Es ist wenigstens nicht unbegrenzt nachvollziehbar.

Der älteste erhaltene prothetische Fund ist der einer *Großzehenprothese aus einem ägyptischen Grab, der auf etwa 1000 bis 600 v. Chr. datiert werden kann*. Somit beschränken sich die wissenschaftlichen Erkenntnisse über prothetische Versorgungen auf die letzten 3000 Jahre. Da es keine weiteren Aufzeichnungen zu diesem Fund gibt, ist es nicht abschließend bewiesen, dass es sich eher um einen funktionellen Ersatz, denn um eine Grabbeigabe handelt, es sind jedoch Gebrauchsspuren erkennbar und Tests zeigen, dass eine solche Konstruktion funktionell war.

Was die spezielle Geschichte der Armprothetik betrifft, so sind die erhaltenen Aufzeichnungen rar. Als früheste Erwähnung gilt die des Soldaten *Marcus Sergius (218-201 v. Chr.),* welcher eine Prothese als Ersatz seiner im Kampf verlorenen Hand besaß. Bedauerlicherweise bleibt es bei der bloßen Erwähnung.

Somit beginnt die dokumentierte Geschichte der Armprothetik erst im 16. Jahrhundert mit der ausführlich beschriebenen Hand des ***Götz von Berlichingen (um 1480 -1562****)* (Abb. 1).

Bei dieser Prothese handelte es sich um ein Kunstwerk des Schmiedehandwerks, welches aus Eisen und Leder gefertigt wurde und bereits als hochfunktionell bezeichnet werden kann. Die Unterarmprothese besaß zahlreiche Gelenke, Scharniere, Feder- und Sperrelemente, welche durch die gegenseitig erhal-

tene Hand passiv eingestellt wurde und so funktionell und passgerecht war, dass der Ritter sie zum Halten eines Schwertes einsetzen konnte. Als Vorbild diente die menschliche Hand mit ihren zahlreichen Gelenken, da die Prothese so natürlich wie möglich aussehen sollte.

Um 1560 beschreibt ***Ambroise Paré (1510-1590)*** die Prothese eines Pariser Schmiedes. Die vom sogenannten „kleinen Lotharinger" gefertigte Oberarmprothese wird ebenfalls als funktionelles Hilfsmittel beschrieben. Die Finger verfügten über eine federunterstützte automatische Extension und wurden passiv durch Sperrelemente in eine Funktionsstellung gebracht. Auch das Ellenbogengelenk war in mehreren Stufen sperrbar. Abb. 2 zeigt beispielhaft eine theoretische Konstruktion Parés einer funktionellen Prothesenhand, die er jedoch nicht umsetzte.

Es gibt Aufzeichnungen über eine Vielzahl an Entwicklungen seit dieser Zeit und alle haben die Gemeinsamkeit, dass durch den Einsatz feinster Mechanismen stets eine Funktion angestrebt wurde, die der natürlichen Hand nahe kam. Hinsichtlich der Entwicklungen und Konstruktionskriterien zeitgemäßer Prothesenfunktionen und –Komponenten sind jedoch einige Nennungen hervorzuheben.

Lamzweerde beschreibt eine Prothese aus dem 17. Jh. aus Leder die "eigentlich nichts weiter als ein steifer Handschuh" sei, leicht aber wenig funktionell, gerade zum Halten einer Feder geeignet [8]. Diese Beschreibung lässt erahnen, dass es Betroffene gab, die dem kosmetischen Aspekt einen höheren Stellenwert zuordneten, als dem funktionellen. Auch heute gibt es sogenannte passive Habitusprothesen, deren Funktion sich neben dem Gegenhalt für die Gegenseite und einer Hebelver-

längerung primär auf die Wiederherstellung des natürlichen Erscheinungsbildes fokussiert und die möglichst leicht sein sollen.

In der zweiten Hälfte des 18. Jh. beschreibt ***Benjamin Bell*** eine passive mechanische Hand mit bemalter Lammshaut und natürlich gefärbten Fingernägeln, welche in Edinburgh gefertigt wurde. Diese Beschreibung ähnelt der heutigen Bauweise mit einer funktionellen Handkomponente, welche mit einem kosmetischen Handschuh überzogen ist.

Am Ende des 18. Jh. wird eine Prothese beschrieben, welche mit Zugleinen betätigt durch die andere Hand unter der Kleidung ihre Funktion aufnimmt [8]. Diese Idee wurde zwar aufgrund der Erfahrung, dass dies ein umständlicher und anfälliger Mechanismus war, alsbald wieder verworfen, markiert jedoch den Beginn einer Denkweise, bei welcher die Prothese durch Züge angesteuert wird.

Diese Prothese kann somit als erste mechanische Eigenkraftprothese und nicht mehr als rein passive Prothese betrachtet werden.

Am Anfang des 19. Jh. wurden erste Aufzeichnungen mechanischer Eigenkraftprothesen mit contralateraler Bandagensteuerung verfasst. Die Vielzahl Verwundeter aus kriegerischen preußischen Auseinandersetzungen machte es erforderlich, Armprothesen in höherer Stückzahl mit maximaler Funktion zu entwickeln. Die Handkomponente, welche sich federunterstützt automatisch schließt und durch den Zug der Bandage durch die gegenseitige Schulter öffnet, war ein Prinzip, welches sich auch in moderner Zeit wieder durchsetzte und bis zum heutigen Tag

bei mechanischen Prothesen in Form von Achterbandagen oder Zwei-, sowie Dreizugbandagen seine Anwendung findet. Die selbstständige Bedienung der Prothesenhand durch die Schulter der Gegenseite, bei gleichzeitiger Freiheit des erhaltenen Armes, ist aus heutiger Sicht eine große Steigerung des unmittelbaren Gebrauchsvorteils im Alltag und findet auch heute noch in oben genannter Form Anwendung.

1807 ließ der ***dänische König Frederik VI*** einem seiner Soldaten eine Kunsthand anfertigen. Diese Holzhand hatte die Besonderheit einer Aufnahme, in welcher sich viele Werkzeuge von Besteck bis zu Schreibhilfen mit einer passenden Adaption befestigen ließen und welche somit die eingeschränkte feinmotorische Greiffunktion der Prothese ausglich. Im 20. Jahrhundert wurden analog zum Beispiel Essbesteck an Prothesenhände oder Greifwerkzeuge angepasst.

Allen geschichtlichen Prothesen gleich ist zum Einen der Versuch die menschliche Hand mit ihren Strukturen und die Funktion durch die Vielzahl der Fingergelenke nachzubilden, zum Anderen aber auch zumeist die Bedienung mit der Gegenseite und das Scheitern eine eigenständige Freiheit der erhaltenen Hand zu erreichen. Zumeist war das Erreichen einer alltagstauglichen Greiffunktion nicht das primäre Ziel, sondern ein Bewertungskriterium der Gesamtversorgung unter vielen. Somit wurden Prothesenkomponenten als „mangelhaft" dargestellt, welche nach heutigem Wissenstand durchaus als alltagstaugliche Entwicklungen zu bewerten sind.

Diese Bewertungskriterien jedoch wurden nach dem 1. Weltkrieg hinterfragt und das Augenmerk auf die Entwicklung robuster und alltagstauglicher bandagengesteuerter Hand-

passteile gelegt. Die zahlreichen Opfer des 1. Weltkrieges (1914-1918) machten schnelle und funktionelle Versorgungskonzepte erforderlich. Mit Blick auf die Funktionalität wurden in dieser Zeit zwei neuartige Versorgungsmethoden vorgestellt, welche sich durch eine besonders enge Zusammenarbeit zwischen Chirurg und Techniker auszeichneten.

1916 führte ***Krukenberg*** die erste Operation durch, bei welcher er bei einem doppelseitig unterarmamputierten Kriegsversehrten Radius und Ulna trennte, sodass eine funktionelle Zange entstand. Diese Operation war für die Betroffenen mit einem deutlichen Zugewinn an Funktion verbunden, denn sie ermöglichte eine eigenständige Greiffunktion mit taktiler Wahrnehmung. Obgleich die Supinations- und Pronationsbewegung der unabhängigen Branchen technisch auch für die Ansteuerung einer Prothesenhand nutzbar war, so bestanden die alltagsrelevanten Hilfsmittel zumeist aus Keilen mit entsprechenden Adaptionen für Stifte oder Besteck. Die Indikationsstellung war bereits in den Anfängen recht eng gefasst. So wurde diese Versorgung für doppelseitig Amputierte und Blinde empfohlen, während bei einseitig Betroffenen die Indikation relativiert wurde. Denn obwohl zweifellos eine hohe Funktionalität zu erwarten war, war die optische Erscheinung eher abschreckend – eine Tatsache, welche vermutlich bis in die heutige Zeit eine ausgedehnte Versorgung mit dieser Methode einschränkt.

Etwa zur gleichen Zeit, **1918**, beschrieb ***Sauerbruch*** erstmalig eine Operationsmethode, bei der Hautlappen durch einen Muskel hindurch als Kanal konstruiert wurden.

Durch diese Muskelschlinge hindurch wurde ein Elfenbeinstift geschoben, an welchem Züge für die funktionelle

Prothesenansteuerung befestigt waren. Durch die willkürliche Kontraktion des am Ansatz durchtrennten Muskels verkürzte sich dieser und bewegte so den Stift, welcher mit seinen Zügen dadurch wiederum die funktionellen Komponenten ansteuern konnte. Diese aufwändige Methode hatte gegenüber den Bandagensteuerungen über die contralaterale Schulter einige Vorteile. So konnte auf eine körperumfassende Bandage zur Ansteuerung verzichtet werden, die Stumpfmuskulatur hatte erneut eine konkrete Aufgabe und zudem gab es eine direkte taktile Rückmeldung der verwendeten Kraft. Als Handkomponente kamen auch hier Passteile mit federunterstützter Flexion und willkürlicher Extension zum Einsatz (Abb. 3). Warum dieses Verfahren nicht langfristig zum Einsatz kam, darüber kann nur spekuliert werden. Eine Erklärung wäre die Tendenz des Kanals sich nach einiger Zeit zu verengen, wodurch sich das Einsetzen des Stiftes zur Kraftübertragung als immer schwieriger erweisen würde. Hinzu kommt die Wahrscheinlichkeit, dass die gewissenhafte Reinigung des Kanals sich im Alltag als nicht immer durchführbar darstellte. Eine andere Erklärung wäre die reduzierte Akzeptanz, sich nach einer traumatischen Amputation erneut wieder einem Operationsrisiko auszusetzen.

Materialien wie Leder und Metall hatten lange Zeit ihre Berechtigung bei der Herstellung von Prothesen auch der oberen Extremität. Der wissenschaftliche und industrielle Fortschritt brachte dazu in den 1960er Jahren mit der Verwendung von Kunststoffen eine nennenswerte Bereicherung auch in der Orthopädietechnik. Die Herstellung von Prothesenschäften aus Faserverbundstoffen machte Prothesen leichter und ermöglichte durch eine rigide und konturgenaue Stumpfbettung eine Reduzierung der Schaftausmaße, so dass beispielsweise bei

Unterarmprothesen auf die Einfassung des Oberarmes auch bei kürzeren Stümpfen fortan verzichtet werden konnte (Abb. 4).

Neben dem hohen Stellenwert mechanischer Systeme begann die **Entwicklung fremdkraftgesteuerter Prothesen**. Grundgedanke dieser Systeme war eine willkürliche Ansteuerung von Flexion und Extension der Gelenke, bei gleichzeitig höheren Griffkräften, als sie durch Federelemente erreichbar, bzw. für den Patienten nutzbar waren. Es wurden einige Antriebskräfte probiert, nennenswert waren darunter die gasdruckbetriebenen Prothesen, welche durch ausgefeilte Steuerungen, Schläuche, Ventile und auswechselbaren CO^2-Kartuschen die Prothesen funktionell werden ließen. Diese Systeme waren jedoch durch die Schläuche und kleinsten Ventile störungsanfällig, weshalb sich letztlich die Steuerung durch Elektromotoren durchsetzte und bis heute die Methode der Wahl für fremdkraftbetriebene Prothesen darstellt. Zunächst digital gesteuert über Schalter, welche in Bandagen eingearbeitet oder – zum Beispiel bei Dysmelie-versorgungen - im Schaft mit den Fingern bedient wurden und ein Signal gaben oder keines, wurden später die auch heute noch zur Ansteuerung verwendeten Elektroden entwickelt, welche die Aktivität der Stumpfmuskulatur wie ein Elektromyogramm auf der Hautoberfläche messen und durch die unterschiedlichen Signalstärken proportional Einfluss auf die Griffgeschwindigkeit und –stärke nehmen konnten.

Dieses System aus elektrisch betriebenen Fremdkraft-prothesen mit robusten und funktionellen Greifgeräten, propor-tional gesteuert durch Elektrodensignale hat sich bis heute grundlegend bewährt, der Fortschritt hat bis vor ein paar Jahren

lediglich die Bauteile verkleinert, die Leistung erhöht und die Störungsanfälligkeit reduziert.

Die Auswahl an Materialien für die Schaftgestaltung hat sich ständig erweitert. Die vormals rigiden Schäfte aus Faserverbundmaterialien wurden zunächst mit weichen Kunst-Harzen gegossen, um eine gewisse Flexibilität zu erzielen. Diese Flexibilität wurde durch den Einsatz von thermoplastischen Kunststoffen erweitert und findet in der Silikonfertigung gegenwärtig ihren Höhepunkt. Silikon ist hochflexibel, dauerelastisch und beinhaltet die Option jeden Schaftanteil individuell an die Anforderungen des darunter befindlichen Gewebes anzupassen. Zeitgemäße Fertigungsverfahren berücksichtigen überdies punktuell die lastabhängigen Areale und fangen die auftretenden Kräfte an den funktionellen Stellen ab, während die Bereiche des Schaftes, welche nicht zur Kraftübertragung genutzt werden können, flexibel verbleiben (Abb. 5).

Erst in jüngster Zeit macht sich durch technische Realisierbarkeit ein gewisser Wandel in den Ansprüchen der entwickelnden Industrie an die Funktion bemerkbar.

Die klassischen Prothesenhände der vergangenen Jahrzehnte mit ihrem meist effektiven aber simplen Dreifingergriff (Abb. 6) haben in der Tat etliche Limitierungen. Im Zuge der Weiterentwicklung ist erkennbar, dass die Funktionalität eines jeden Fingers erneut, wie zu den Anfängen der Aufzeichnungen, in den Fokus rückt. So sind nunmehr Handpassteile erhältlich, welche eine deutlich erhöhte Funktionalität durch zum Teil unabhängig voneinander bewegliche Finger erhalten, dadurch nahezu alle grundsätzlichen Griffmuster nachbilden können und

somit ganz nebenbei auch dem kosmetischen Aspekt durch natürlichere Bewegungsabläufe in die Hände spielen (Abb. 7).

So bleibt die Frage nach dem „**quo vadis**". Oberstes Ziel ist und bleibt das Vorbild – die natürliche Hand, welche in ihrer physiologischen Form eine Vielzahl an Funktionen erreichen kann. Auf dem Weg dorthin muss langfristig eine hohe Energieeffizienz bei höchster Flexibilität angestrebt werden. Mit Rücksicht auf Kostenträger und Patienten sollten die Bauteile robust sein und – sofern sich in den Ansprüchen der Patienten kein grundlegender Wandel vollzieht (Abb. 8) – dem natürlichen Erscheinungsbild so nahe wie möglich kommen.

Die Steuerungsmechanismen sollten optimiert werden, um differenziertere Bewegungen als „öffnen/schließen" umsetzbar zu machen. Die erste Limitierung moderner Prothesen ist die Ansteuerung. Alltagstaugliche und weitgehend störungsfreie Steuerungssignale reduzieren sich heute im wesentlichen auf zwei verwertbare Quellen und da nur in Ausnahmefällen mehr Signale gezielt generiert werden können, sind auch die elektronischen Bauteile nicht für mehr ausgelegt. Als Wegweiser hier dient beispielsweise die ***TMR-Prothese*** (Targeted Muscle Reinnervation) der Firma Otto Bock, welche durch chirurgisch gezielt reinnervierte Muskelareale in mehreren Gelenken simultan angesteuert werden kann.

Doch bis zur praxisnahen Umsetzung ist es in allen Bereichen noch ein steiniger Weg, sodass Prothesen zunächst bleiben, was sie sind: kein Ersatz für die menschliche Hand, sondern ein Werkzeug, welches bedingt ein Funktionsdefizit auszugleichen versucht.

Literatur:

[1] Bertram B., Braatz F., Alimusaj M., Gestaltungsmöglichkeiten in der Versorgung nach transradialer Amputation und bei transversaler Dysmelie im Bereich des Unterarms, Orthopädietechnik, Band 3, 2010, S. 162-169

[2] coroflot.com/hhuseklepp/immaculate, 01.11.2010

[3] corporeality.net/museion/2008/08/, 01.11.2010

[4] de.academic.ru/dic.nsf/dewiki/381434, 01.11.2010

[5] Egermann M., Thomsen M., Myoelektrische Prothesen bei Kindern im Kindergartenalter, Der Orthopäde, Band 2, 2003, S. 164-169

[6] Förster A., Jungmichel D., Die Operation nach Krukenberg, Orthopädietechnik, Band 5, 2001, S. 430-433

[7] gehandicaptenschrijvengeschiedenis.nl/afbeeldingen.html , 01.11.2010

[8] H. E. Fritze, Arthroplastik, oder die sämmtlichen, bisher bekanntgewordenen künstlichen Hände und Füsse, 1842

[9] thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(11)60190-6/fulltext, 01.11.2010

[10] Thormann J., Akzeptanz von Armprothesen im Kindes- und Jugendalter, Dissertation am Universitätsklinikum Münster, 2007

[11] touchbionics.com, 01.11.2010

[12] www2.hu-berlin.de/humboldt-forum/objekt/?month=200511

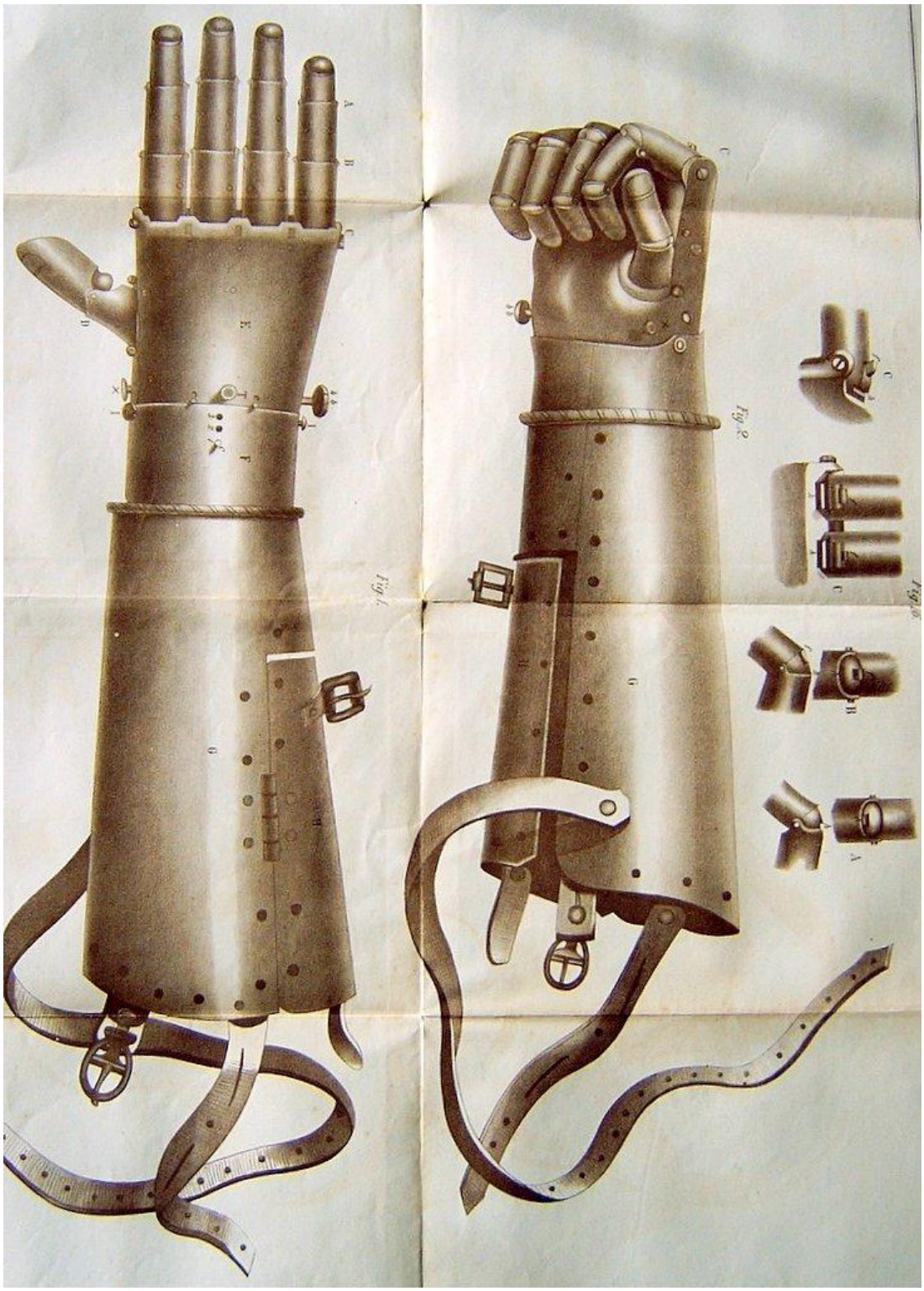


Abb.1: Hand des ***Götz von Berlichingen (um 1480 -1562)***

Abb.2: Konstruktionszeichnung einer mechanischen Hand von Ambrosius Pare

Abb.3: Sauerbruchprothese

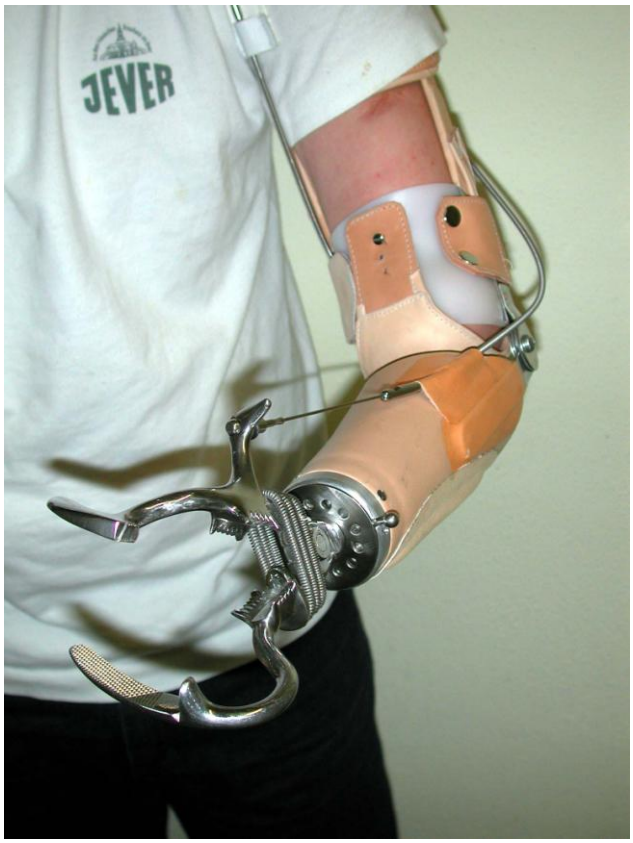


Abb.4: mechanische Unterarmprothese aus Gießharz mit Hookgreifer

Abb.5: zeitgemäße Jugendlichenversorgung

myoelektrische Unterarmprothese

Abb.6: klassische myelektrosche Prothesenhand mit Dreifingergriff

Abb.7: TouchBionics iLimb Pulse mit einzeln motorisierten Fingern

Abb.8: eine Zukunftsvision der Armprothetik

Prothetische Versorgungsmöglichkeiten im Kindesalter

Boris Bertram
Abt. Technische Orthopädie, Universität Heidelberg

Der Verlust eines Körperteils im Kindesalter oder eine Dysmelie ist für viele Erwachsene ein schreckliches Szenario. Selbstverständlich ist dies kein erstrebenswerter Zustand und nicht zu Vergessen sind die Begleiterscheinungen etwa eines Traumas, oder die folgenden Funktionsdefizite. Es darf jedoch angemerkt werden, dass insbesondere Kinder bei körperlichen Einschränkungen viel schneller zu Reagieren in der Lage sind und sich an diese Gegebenheiten hervorragend anpassen können. Sie wachsen mit Ersatzstrategien auf und beherrschen Griffe und Methoden zur Bewältigung von Aufgaben, an denen zwei „gesunde" erwachsene Hände verzweifeln können. Die Plastizität des kindlichen Gehirns löst meisterhaft jedes Problem, welches sich aus der Behinderung ergibt und gleicht diese in der Regel auf erstaunliche Weise aus. So nehmen Kinder den Verlust eines Körperteils oder die reduzierte Ausprägung scheinbar selten so dramatisch wahr, wie Erwachsene.

Selbstverständlich lässt sich nicht leugnen, dass das Fehlen von Teilen der oberen Extremität die funktionellen Möglichkeiten deutlich limitiert und auch stets ein gesellschaftlicher Anspruch an die Vollständigkeit des äußeren Erscheinungsbildes besteht. So gibt es eine Vielzahl an Gründen, die für die Versorgung mit einer Prothese sprechen. Eine erfolgreiche Kinderversorgung kann jedoch nur aufgrund der inneren Motivation des Patienten stattfinden. Die Gründe für die Versorgung muss der Patient

selbst vorbringen, er selbst muss die Vorteile der Versorgung erkennen und diese wollen. Ein äußerer Zwang durch die Eltern oder Betreuer erzeugt schnell eine Abwehrhaltung gegen eine Hilfsmittelversorgung und gefährdet kurz- und langfristig einen funktionellen Vorteil durch eine Prothese.

Durchaus können Eltern oder Betreuer das Interesse wecken, die Möglichkeiten durchspielen ohne überhöhte Erwartungen zu schüren. Der Impuls jedoch sollte vom Kind selbst kommen, ganz gleich in welchem Alter die erste Versorgung stattfinden soll.

Insbesondere Kinder haben hohe Erwartungen an ein prothetisches Hilfsmittel. Im Bereich der Beinprothetik gibt es fünf Mobilitätsklassen, welche unter anderem die Beanspruchung von Strukturteilen klassifizieren. Die höchste Stufe stellt Leistungssportler und Kinder auf eine Ebene und in der Tat schonen Kinder ihre Hilfsmittel nicht. Das gleiche gilt auch für Armprothesen, mit denen alles gemacht wird, was gemäß der Entwicklung des Kindes zu diesem Zeitpunkt auch in seinem Umfeld stattfindet. Und zweifellos ist die größte Belohnung für den Orthopädietechniker eine Prothese mit deutlichen Gebrauchsspuren, denn diese vermitteln, dass die Prothese tatsächlich einen Nutzen hat und kompromisslos angewendet wird. So ist es bei der Versorgung von kleinen Patienten genauso wichtig die Bedürfnisse zu hinterfragen, wie bei großen Patienten um bereits bei der Planung der Prothese den richtigen Weg einzuschlagen und bei Bedarf auch im weiteren Verlauf eine Kursanpassung umzusetzen.

Teilhandprothesen

Die Auswahl an Komponenten für Kinderversorgungen ist aufgrund der geringen Baugröße deutlich eingeschränkter, als es bei Erwachsenen der Fall ist. Dies macht sich besonders bei Handversorgungen bemerkbar. Metacarpalstümpfe reduzieren die auszugleichende Länge auf ein Minimum und die strukturell und passteilbedingte Überlänge, die bei Erwachsenenversorgungen maßstäblich vielleicht zu tolerieren wäre, ist bei Kindern aufgrund der Limitierung auf nur wenige Handpassteile unvermeid-bar und kosmetisch inakzeptabel. Eine myoelektrische funktionelle Prothese scheidet daher in der Regel für dieses Versorgungsniveau aus. Ein Silikonteilhandersatz kann jedoch eine funktionelle und sinnvolle Alternative sein. Silikon kann sehr individuell gestaltet werden, ist hypoallergen und selbst mit Hausmitteln leicht sterilisierbar, was den hygienischen Aspekt insbesondere bei Kinderversorgungen erhöht. Durch die hohe Haftreibung des Materials auf der Haut hat es hervorragende Eigenschaften für den Halt der Prothese und die dünn auslaufenden Randbereiche haben bei korrekter Konstruktion keinen negativen Einfluss auf die Haut oder das umschlossene Körperteil. Als rein kosmetischer Ersatz ist sie bei Kindern nicht empfehlenswert, da die Silikonprothese die taktile Wahrnehmung verhindert. Ist konstruktiv jedoch durch die Prothese eine deutliche Funktionsverbesserung, zum Beispiel ein Oppositionsgriff möglich, kann eine solche Versorgung in Betracht gezogen werden (Abb. 9). Darüber hinaus entfaltet die Teilhandprothese dann auch ihre übrigen funktionellen Vorteile, wie die Vergrößerung der Handfläche sowie als verbesserter Gegenhalt zur Gegenseite. Da solche Versorgungen jedoch sehr kostenintensiv sind, muss bei der Verordnung eines solchen

Hilfsmittels auch das Wachstumspotential berücksichtigt werden, wodurch die Erstversorgung mit einem Alter von unter 5 Jahren insgesamt recht Fragwürdig erscheint. Darüber hinaus ist jedoch eine solche Versorgung funktionell und durch die Möglichkeit der sehr individuellen Ausführung auch nebenbei als hochwertiger kosmetischer Ausgleich möglich.

Unterarmprothesen

Die Möglichkeiten zur Versorgung im Bereich des Unterarmes sind da weitgefächerter. Hier kann die Versorgung bereits mit etwa 12 Monaten mittels einer passiven Patschhand erfolgen (Abb. 10). Diese passiven Kleinstkinderversorgungen stellen die einzige Versorgung dar, welche ohne die primäre Zustimmung der Betroffenen erfolgen kann. Ausschlaggebend hierfür ist meist der Wunsch der Eltern oder eine klare Empfehlung von Experten. Patschhandprothesen können den Kindern als Gegenhalt bei Spielen oder als Hilfestellung für ein symmetrisches Krabbeln dienen, lassen sie ein neues Körper-schema mit Prothese entwickeln und vermitteln ihnen den Eindruck, dass der Schaft als Fremdkörper am Arm „nichts Schlimmes" ist. Somit dienen sie auch als Vorbereitung auf eine spätere Prothesenversorgung. Auch wenn Patschhandprothesen nicht von den Patienten initiiert werden, so muss man ihnen jedoch in jedem Falle die Entscheidung lassen, das Hilfsmittel zu tragen. Das mehrmals tägliche Anbieten oder Einbinden in ein bestimmtes Spiel kann hilfreich sein eine Akzeptanz zu entwickeln, wenn die Patienten dadurch die funktionellen Vorteile begreifen, der Zwang die Prothese anzulegen kann andererseits bereits in jüngstem Alter eine Abwehrhaltung gegenüber Armprothesen verursachen.

In der Regel kommen myoelektrische Unterarmversorgungen für Kinder durchaus in Frage. Auch bei langen Unterarmen ist eine kosmetisch nachteilige Überlänge zugunsten des funktionellen Zugewinns tolerierbar. Als Schaftsystem bei langen Unterarmen kann primär ein Silikonlinerschaft in Betracht gezogen werden. Der Silikonliner hat durch seine hohe Haftreibung auf der Haut in Zusammenhang mit einer leichten Kompression das Potential, die Schaftgestaltung dergestalt zu reduzieren, dass der Einschluss des Ellenbogengelenks im Gegensatz zu klassischen Gießharzschäften vermieden werden kann. Dadurch kommt es zu keiner Einschränkung der Beweglichkeit des Ellenbogengelenkes. Zudem kann zu einem größeren Anteil die Pro- und Supination des Unterarmes ausgeschöpft werden um die Kinder-Prothesenhand, welche sich nur passiv drehen lässt, zu positionieren (Abb. 11).

Kürzere Unterarmstümpfe werden zwar ellenbogenübergreifend gefasst, jedoch reduziert auch hier die Wahl von Silikon als Schaftmaterial die limitierenden oder beeinflussenden Eigenschaften des Schaftes auf die Beweglichkeit und die Weichteile (Abb. 12). Mit Liner oder Silikonhaftkontaktschaft ist die Prothese fest am Stumpf verankert, weist jedoch insbesondere im supracondylären Bereich des Humerus eine hohe Flexibilität auf. Bei kurzen Stümpfen ist die Konstruktion als Silikonhaftkontaktschaft, bei welcher der Silikonschaft fest in der Prothese verankert wird, im gesamten proximalen Schaftbereich besonders flexibel zu realisieren, was Bewegungsausmaß, den Komfort und damit die allgemeine Akzeptanz erhöht (Abb. 13).

Für myoelektrische Prothesen gibt es keine zwingende Altersgrenze. Je früher die Patienten eine funktionelle Versor-

gung erhalten, desto wahrscheinlicher ist eine hohe Akzeptanz und Einbindung des Hilfsmittels in den Alltag. Der Umweg von einer passiven Patschhand, über eine mechanische, hin zu einer myoelektrischen Prothese bedeutet für die Patienten nur ein weiteres Mal umlernen, was zwar lösbar, jedoch auch mit Aufwand verbunden ist. Dieser Zwischenschritt muss nicht zwingend erfolgen. Aktuelle Studien belegen, dass Kinder, deren intellektueller Reifegrad hoch genug ist entsprechende Anweisungen des Orthopädietechnikers oder Therapeuten umzusetzen, bereits mit 4 Jahren erfolgreiche Versorgungen erhalten können [5]. Idealerweise findet die erste Versorgung vor dem Schuleintritt statt, damit das Kind sich bis zu diesem neuen Lebensabschnitt bereits ausreichend mit der Prothese vertraut gemacht hat. Entscheidend ist aber auch hier die Motivation, welche vom Kind selbst ausgeht. Eine Herausforderung bei der Versorgung von Dysmelien ist die Messung geeigneter myoelektrischer Signale insbesondere bei sehr jungen Patienten. Diese Kinder, welchen das Erfolgsorgan jenseits der Stumpfspitze fehlt, können nur schwer die richtigen Muskeln gezielt anspannen um ein für die Prothese verwertbares EMG-Signal zu generieren. In diesem Fall ist ein späterer Versuch anzuraten um nicht mit einer schlecht funktionierenden Prothese die Frustration zu schüren.

Oberarmprothesen

Myoelektrische Oberarmprothesen im Kindesalter sind durchaus realisierbar, jedoch stößt hier aufgrund der erhöhten Komplexität der Ansteuerung und der geringen Auswahl erwartungsgemäß funktioneller Bauteile häufig die Motivation der Patienten an ihre Grenzen. Die Funktionalität und der reale Gebrauchsvorteil sind bei den jüngsten Patienten stets individuell

zu bewerten. Als Passteile kommen hier dieselben Prothesenhände zum Einsatz, wie im Bereich der Unterarme. Die Auswahl der Ellenbogengelenke beschränkt sich jedoch, anders als bei Erwachsenensystemen gänzlich auf passive oder mechanische Bauteile, was eine Erklärung für die reduzierte Bereitschaft das Hilfsmittel zu benutzen sein mag. Der hohe Anspruch insbesondere von Kindern an eine möglichst natürliche Funktion der Prothese muss eine realistische Anpassung erfahren und führt so häufig zu Individuallösungen. Dies ist jedoch keine Kontraindikation, vielmehr sollte Kindern die Chance gegeben werden ihre eigenen Erfahrungen mit dem Hilfsmittel zu machen.

Die Schaftgestaltung orientiert sich wie bei Erwachsenen an den Anforderungen des Stumpfes. Es kommen Silikonschäfte, flexible Schäfte oder Gießharzschäfte in Frage, je nachdem was erforderlich ist. Ein Kriterium für die Wahl sollte jedoch auch die zu erwartende Selbstständigkeit des Patienten sein. Schwierigkeiten beim Anlegen von Silikonlinern im Bereich des Oberarmes bei Kleinkindern sind nicht unwahrscheinlich, das selbstständige An- und Ablegen der Prothese spätestens in der Schule sollte jedoch ein zu realisierendes Ziel sein (Abb. 14).

Schulterprothesen

Schulterprothesen nach Amputation im Kindesalter, Amelien oder Phokomelien sind ausgesprochen selten. Ihre Ansteuerung ist noch komplexer als die der Oberarmprothesen, weshalb hier am ehesten passive kosmetische Prothesen gewünscht werden. Jedoch sind auch funktionelle Prothesen realisierbar, es gelten jedoch dieselben Einschränkungen wie für Oberarmprothesen, was die Wahl der Passteile betrifft. So sind auch hier häufig Individuallösungen anzustreben. Die Schaft-

gestaltung ähnelt grundsätzlich der von Erwachsenen und es können alle Materialen zum Einsatz kommen. Silikon als ein kostenintensives Material ist in diesem Bereich jedoch wieder fragwürdig, da sich bei einer großen Auflagefläche im Bereich des Rumpfes das Wachstum schnell bemerkbar macht und eine Nachpassbarkeit bei allen guten Eigenschaften nicht gegeben ist (Abb. 15).

Weitere Konstruktionskriterien

Die allgemeinen Konstruktionskriterien für Kinderprothesen ähneln denen der Erwachsenensysteme. Fest in die Prothese eingebettete, sogenannte „integrierte" Akkus haben eine höhere Kapazität gegenüber den klassischen Wechselakkus, die austauschbar in einer Vertiefung in der Prothese arretiert werden, und verfügen damit über eine längere Laufzeit, sind überdies weniger anfällig für Beschädigungen, da sie in der Prothese geschützt integriert sind und können kosmetisch ansprechend eingebunden werden. Eine weiche Kosmetik schützt die Prothesenkomponenten vor Beschädigung und vermittelt überdies einen angenehmen natürlicheren haptischen Eindruck, worauf insbesondere Kinder einen hohen Wert legen.

Was die kosmetische Gestaltung betrifft, so sollten Kinder ein Mitspracherecht haben. Während Erwachsene nur selten den Mut besitzen eine bunte Prothese zur Schau zu stellen und eher auf eine angemessene Hautfarbe wert legen, so stellt eine Prothese für viele Kinder nicht nur ein Werkzeug sondern auch ein Spielzeug dar, was bisweilen gar nicht bunt genug sein kann (Abb. 16). Wenn sich dies als hilfreich für die Akzeptanz der Prothese erweist, kann es nur recht sein.

Ergotherapie

Besonders bei Erstversorgungen oder bei Umstellung auf ein neues Versorgungskonzept, ist das gezielte Training mit der Prothese ein wichtiger Baustein der Gesamtversorgung. In der Prothesengebrauchsschulung legen Ergotherapeuten die Grundlage für den gezielten Umgang mit der Prothese. Spielerisch werden Bewegungen eingeübt, welche sich später im Alltag weiter einprägen. Diese Basis ist von großer Bedeutung für den erfolgreichen Ausgang einer Versorgung und fördert bei den Patienten auch das Gefühl für die Prothese, woraus sich wiederum präzisere Eindrücke und Ansprüche an die Prothese im Gespräch mit dem Orthopädietechniker ableiten lassen. Nicht zu vernachlässigen sind in diesem Zusammenhang zusätzlich Übungen und neue Strategien ohne die Prothese, die ebenfalls das Ziel haben hier unterstützend zu sein.

Der aktuelle Stand der Technik, die Auswahl an zeitgemäßen Komponenten und Materialien ermöglicht es dem Orthopädietechniker heute häufig sowohl der Funktion, als auch der kosmetischen Erscheinung Rechnung zu tragen. Auch hochfunktionelle Prothesen können kosmetisch ansprechend gestaltet werden, denn selbstverständlich geht es den Betroffenen und deren Angehörigen nicht immer nur primär um den maximalen funktionellen Ausgleich im mechanischen Sinne. Die Herausforderung in einer adäquaten Versorgung besteht folglich neben der Erfahrung und dem Vermögen passgerechte Schäfte zu konstruieren auch darin, die korrekte Auswahl aus dem umfangreichen Sortiment an Passteilen, Materialien und Steuerprogrammen für den einzelnen Patienten herauszufiltern um das

Maximum an Gebrauchsvorteil für den Patienten, auch für den kleinen zu erreichen.

Die Geschichte zeigt, dass die jeweils modernsten Versorgungen sich immer an den Grenzen des technisch Machbaren bewegten, jedoch nie einen vollständigen Ersatz für ein verlorenes Körperteil darstellten. Dennoch sind heutzutage suffiziente hochfunktionelle Versorgungen möglich, durch welche Patienten eine höhere Selbstständigkeit erreichen und einen vergrößerten Wirkungsgrad in der Bewältigung ihres Alltags erfahren. Insbesondere an Kinderversorgungen besteht ein hoher Anspruch um die in einer prägenden Phase ihrer Entwicklung befindlichen Patienten nicht durch den Einsatz eines Hilfsmittels zusätzlich einzuschränken, sondern ihnen im wörtlichen Sinne eine Hilfe darstellt. Es gestaltet sich als Herausforderung den Ansprüchen an die Robustheit, Haltbarkeit und Kosmetik zu genügen und gleichzeitig funktionierende Systeme mit einem stark limitierten Raumbedarf zu konstruieren. Geduld, Finger-spitzengefühl und das Wissen um die besonderen Ansprüche tragen jedoch dazu bei den kleinen Patienten ein Werkzeug zu verschaffen, welches ihnen dort zu mehr Selbstständigkeit verhilft, wo sie körperlich an ihre Grenzen stoßen.

Literatur:

[1] Bertram B., Braatz F., Alimusaj M., Gestaltungsmöglichkeiten in der Versorgung nach transradialer Amputation und bei transversaler Dysmelie im Bereich des Unterarms, Orthopädietechnik, Band 3, 2010, S. 162-169

[2] coroflot.com/hhuseklepp/immaculate, 01.11.2010

[3] corporeality.net/museion/2008/08/, 01.11.2010

[4] de.academic.ru/dic.nsf/dewiki/381434, 01.11.2010

[5] Egermann M., Thomsen M., Myoelektrische Prothesen bei Kindern im Kindergartenalter, Der Orthopäde, Band 2, 2003, S. 164-169

[6] Förster A., Jungmichel D., Die Operation nach Krukenberg, Orthopädietechnik, Band 5, 2001, S. 430-433

[7] gehandicaptenschrijvengeschiedenis.nl/afbeeldingen.html , 01.11.2010

[8] H. E. Fritze, Arthroplastik, oder die sämmtlichen, bisher bekanntgewordenen künstlichen Hände und Füsse, 1842

[9] thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(11)60190-6/fulltext, 01.11.2010

[10] Thormann J., Akzeptanz von Armprothesen im Kindes- und Jugendalter, Dissertation am Universitätsklinikum Münster, 2007

[11] touchbionics.com, 01.11.2010

[12] www2.hu-berlin.de/humboldt-forum/objekt/?month=200511

Abb.9a Abb.9: Silikonteilhandprothese in Funktionsstellung (im Probezustand)

10: passive Unterarmpatchhand als Kleinstkindversorgung

Abb.11a; Abb.11b: myoelektrische Unterarmprothese bei langem dysmelen Unterarm

Abb.12a; Abb.12b: myoelektrische Unterarmprothese bei kurzen dysmelen Unterarm

Abb.13: teilflexibler Silikonhaftkontaktschaft

Abb.14: bandagenfreie myoelektrische Oberarmprothese mit Silikonliner

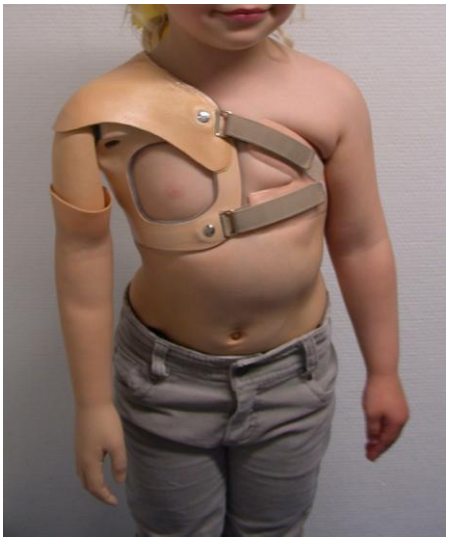


Abb.15: Habitus Schulterexartikulationsprothese mit Silikonbandage

Abb.16: Kosmetik ist Geschmackssache

Epidemiologie von SGA und IUGR

Datenanalyse des Geburtenregisters Mainzer Modell (1990-2009)

Annette Queißer-Wahrendorf und Awi Wiesel
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einführung/Hintergrund

Fetale Wachstumsrestriktionen sind Krankheitsbilder, die durch verschiedene Ursachen bedingt sein können und häufig langfristige Gesundheitsrisiken für die Betroffenen haben. Die zu erwartenden Folgen von SGA beinhalten hohe Kosten für die Gesundheitssysteme.

Es wird zwischen IUGR (Intrauterine Growth Restriction) und SGA (Small for Gestational Age) unterschieden.

Bei IUGR handelt es sich um Feten mit nachgewiesener pathologischer Wachstumsreaktion.

Bei SGA-Kindern liegt das Geburtsgewicht (je nach zugrunde liegender Definition) unter der 10er-Perzentile bzw. 3er-Perzentile des altersentsprechenden Normwerts.

Alle IUGR-Kinder sind für das Gestationsalter zu leicht, aber nicht alle SGA-Kinder haben eine IUGR.

Fragestellung

Es wurde untersucht, wie der Anteil der Kinder mit SGA im Zeitraum zwischen 1990 und 2009 sich verändert und welche der beschriebenen anamnestischen/ mütterlichen/ geburtshilflichen Risikofaktoren sich als signifikant erweisen.

Daten

Die folgende epidemiologische Auswertung enthält die Daten der „SGA-Kinder" einer populationsbezogenen Geburtenkohorte (Geburtenregister Mainzer Modell; MaMo) in Rheinhessen (1990-2009). Über die Jahre liegt der Populationsbezug zwischen 88% und 96%, wobei kein Anhalt für eine systematische Verzerrung besteht. Die in der dargestellten Auswertung verwendete Definition für SGA (Outcome-Variable) ist rein mathematisch/statistisch, ausgehend von einer nicht zufälligen Verteilung bei einer Abweichung von der Norm (50er-Perzentile) von mehr als 2 Standardabweichungen (≈ 3er-Perzentile).

Den Analysen wurden die aktuellen Perzentilenkurven von Voigt et al. (2201/2006) als Referenzwertbestimmung zugrunde gelegt. Vorgegebene Einflussgrößen für SGA sind das Geschlecht des Kindes, der Mehrlingsstatus und eine mögliche Verfälschung des Gewichts bei erfolgter Totgeburt bzw. Abort (Zeit des Fruchttodes kann deutlich vor der Ausstoßung sein). Aus diesem Grund wurden nur Lebendgeborene in die Analysen einbezogen und nach Geschlecht und Mehrlingsstatus stratifiziert.

Neben den deskriptiven epidemiologischen Auswertungen zu möglichen Einflussfaktoren (Expositionen), demographischen Parametern und einer Beobachtung über den Studienzeitraum wurden Regressionsanalysen (Rückwertselimination) zur Identifikation und Quantifizierung von Risikofaktoren durchgeführt. Die Darstellung der Risiken erfolgt mittels Odds Ratio (OR) und 95%-Konfidenzintervall (KI).

Insgesamt wurden in der definierten Region im Studienzeitraum 62.120 Kinder geboren. Davon waren 61.578 Lebendgeborene (darunter 31.676 [51,4%] männliche Kinder und 1.895 [3,1%] Zwillinge).

Erwartungsgemäß sollten 3% der Kinder der Geburtenkohorte mit ihrem Gewicht unterhalb der 3er-Perzentile liegen. In den Jahren 1990 bis 1999 kamen etwa ein Drittel mehr Kinder - als die zu erwartenden 3% - mit SGA auf die Welt. In den Jahren 2000-2003 wurde die 3er-Perzentile im Rahmen der statistischen Schwankungen eingehalten. Im weiteren zeitlichen Verlauf (2004 bis 2009) wurden deutlich weniger Kinder (eher 2%) mit SGA geboren (Abb.1).

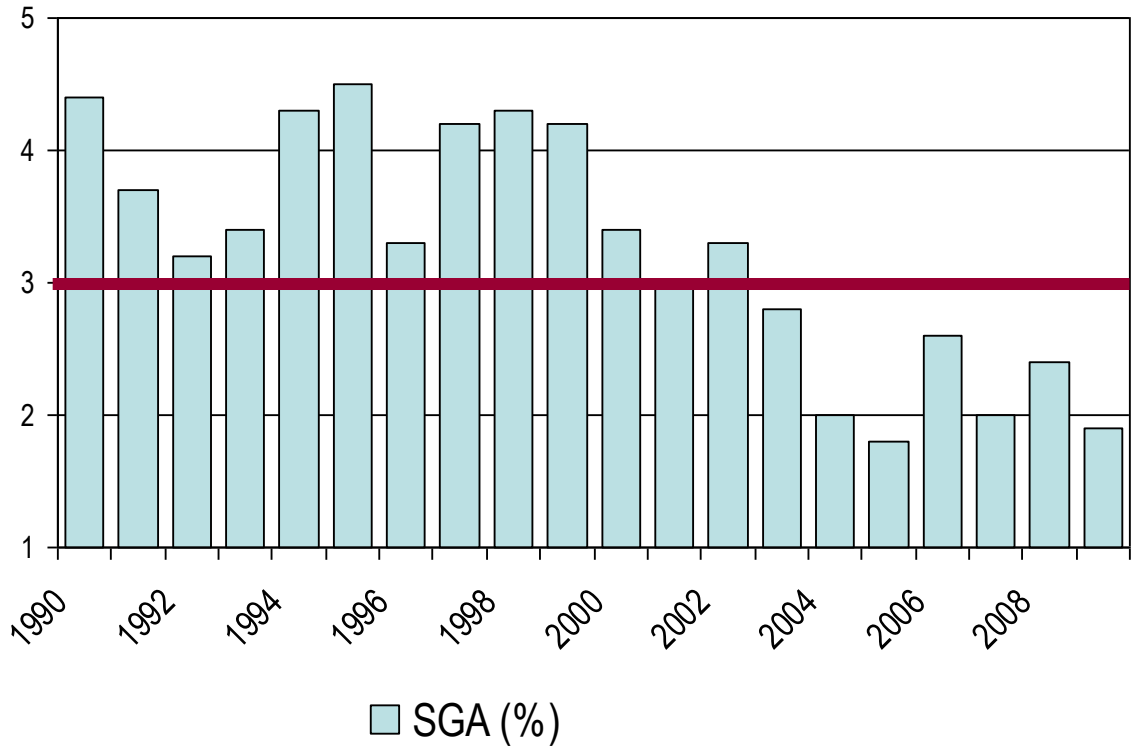


Abb. 1 Anteil der SGA Kinder (Lebendgeborene <3er Perzentile) über den Studienzeitraum im Geburtenregister Mainzer Modell, n=61.578, stratifiziert nach Geschlecht und Mehrlingsstatus

Aus der Literatur bekannte mögliche Risikofaktoren, die Einfluss auf das Geburtsgewicht haben (z.B. Gestationsdiabetes, Alkoholabusus, mütterliche Hypertonie), wurden getestet. In der Mainzer Kohorte wurden als signifikante Ursachen für SGA Nikotinabusus, Alkoholabusus, SS-Hypertonie, ICSi-Konzeption, niedriger Sozioökonomischer Status (SES) und angeborene Malformationen beim Kind ermittelt (Tab. 1). Im Vergleich von univariaten und multifaktoriellen Ergebnissen fallen einige Parameter als nicht relevant aus der Berechnung, weil deren Einfluss besser über einen der noch im Modell befindlichen Parameter beschrieben wird.

Diskussion

Der Anteil der Kinder mit SGA nimmt in den letzten Jahren deutlich ab. Dies erklärt sich auch dadurch, dass das durchschnittliche Geburtsgewicht der Kinder in Deutschland ständig zunimmt (ca. 5 g/Jahr). Die zugrundeliegenden Kurven/Tabellen sollten somit in regelmäßigen Abständen angepasst werden, um aktuelle 3er Perzentilen darzustellen.

Die meisten getesteten Risikofaktoren erweisen sich als unabhängig voneinander. Lediglich des OR für Alkoholabusus halbiert sich von einer Versechsfachung des Risikos zu einer Verdreifachung bei präziserem KI.

Mütter mit Alkoholabusus, Schwangerschaftshypertonie und/oder nach ICSI-Konzeption haben das höchste Risiko, ein Kind mit SGA zur Welt zu bringen.

Malformationen beim Feten stellen ebenfalls ein deutliches Risiko für die Entwicklung eines SGA dar.

Bei den ermittelten Risikofaktoren (z.B. Nikotinabusus, SS-Hypertonie) handelt es sich größtenteils um Faktoren, die mit Hilfe von Präventionsmaßnahmen (Vermeidung von Genussmitteln, adäquate SS-Vorsorgeuntersuchungen) minimiert werden können. Dies ist insbesondere von wesentlicher Bedeutung, da somit die „SGA-Folgeerkrankungen" und auch die damit verbundenen hohen Kosten im Gesundheitswesen verringert werden können. Als mögliche Folgen von SGA werden für das Kindesalter Aufmerksamkeitsstörungen, eine schlechtere intellektuelle Entwicklung sowie ein erhöhtes Risiko für Diabetes TYP II und für das Erwachsenenalter kardiovaskuläre Erkrankungen, arterielle Hypertonie, Typ-II Diabetes und die Entwicklung eines metabolischen Syndroms angegeben.

Ein Vergleich der ermittelten Daten mit der internationaler Literatur erweist sich als schwierig, da die meisten Studien bezüglich des „SGA-Gewichts" verschiedene Definitionen verwenden oder nur Näherungswerte verwenden können (z.B. Geburtsgewicht $\leq$ 2.500g). Es erfolgt keine Adjustierung nach Gestationsalter, Geschlecht und Mehrlingsstatus, da diese Angaben oft nicht bekannt sind. Insgesamt werden aber in Studien verschiedenster Regionen ähnliche Risikofaktoren ermittelt.

Tab. 1 Risikofaktoren für SGA (<3er-Perzentile) im Geburtenregister Mainzer Modell (Lebendgeborene; 1990-2009; n=61.578), univariat und im logistischen Regressionsendmodell

Risikofaktoren	**OR (KI)**					
	univariat			**End Modell**		
Gestationsdiabetes	0.5	0,4	0,7	0,5	0,3	0,7
Diabetes Mellitus	0,9	0,5	1,8			
Infektionen (TORCH)	1,8	0,4	6,4			
Drogenabusus	4,7	2,9	7,5			
Niedriger SES	1,3	1,2	1,4	1,2	1,1	1,3
IVF	1,2	0,7	1,9	1,6	1,0	2,6
Rauchen	2,2	2,1	2,4	1,8	1,7	1,9
Große Fehlbildungen	1,9	1,6	2,1	2,1	1,7	2,4
SS-Hypertonie	2,2	1,9	2,6	2,5	2,0	3,0
ICSI	2,1	1,4	3,1	2,6	1,7	3,9
Alkoholabusus	6,1	3,5	10,6	3,0	1,6	5,5

Resummee

Zusammenfassend ist festzustellen, dass der Anteil der Kinder mit SGA (Definition: $\leq$ 3er-Perzentile) in der Mainzer Geburtskohorte den letzten Jahren abnimmt.

Ein Zusammenhang zum insgesamt steigenden Geburts-gewicht ist evident.

Die in dieser Untersuchung bestätigten Ursachen für die Entwicklung von Kindern mit SGA liegen im mütterlichen Abusus von Genußmitteln, SS-Komplikationen, einem niedrigen sozio-ökonomischen Status und angeborenen kindlichen Fehlbildungen.

Präventionsmaßnahmen – wie z. B. kein Nikotinabusus in der SS oder die Durchführung von adäquate Schwangerschafts-vorsorgeuntersuchungen – beinhalten eine Reduktion der Anzahl von Kindern mit SGA.

Entsprechende Aufklärungsmaßnahmen sollten durchge-führt werden. Somit könnten dann auch die bekannten Krank-heitsfolgen im Kindes- und Erwachsenenalter als auch die Gesundheitskosten minmiert werden.

Literatur

1. S Black RE, Allen LH, Bhutta ZA,Caulfield LE, de Onis M, Ezzatti M, Mathers C, Rivera J et al.. Maternal and child undernutrition: global and regional expusures and health consequences. Lancet 2008, 371: 243-260

2. Sonia Montes-Nunez,Dora Virginia Cha´vez-Corral,Sandra Reza-Lo´pez, Luz Helena Sanin, Brenda Acosta- Maldonado, and Margarita Levario-Carrillo. Birth Weight in Children with Birth Defects. Birth Defects Research (Part A) 91:102–107 (2011)

3. Voigt M, Wermke K, Schneider KTM, Jorch G, Friese K. Analyse des Geburtengutes der Bundesrepublik Deutschland. 5. Mitteilung: Vergleich der Perzentilkurven der Körpermaße neugeborener Einlinge und Zwillinge. Geburtsh Frauenheilk 2001; 61: 147±152.

4. Voigt M, Fusch C, Olbertz D, Hartmann K, Rochow N, Renken C, Schneider KTM. Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. 12.Mitteilung: Vorstellung engmaschiger Perzentilwerte (-kurven) für die Körpermaße Neugeborener. Geburtsh Frauenheilk 2006; 66: 956–970.

5. Wollmann HA. Zu klein bei Geburt (SGA). Monatsschrift Kinderheilkd 2004; 152, 528-535.

6. Zhang YL, Liu JT, Gao JS, Yang JQ, Bian XM. Influential and prognostic factors of small for gestational age infants. Chin Med J (Engl). 2009; 20,122(4):386-9.

Therapie der Eklampsie

Volker Briese, Universitätsfrauenklinik Rostock

Definition:

1 Tonisch-klonische Krämpfe mit Atemdepression
2 Bewusstseinsverlust (Koma) möglich
3 Organbeteiligung:
Gehirn, Leber, Niere; Ödeme (Lungenödem!),
Nekrosen, Thrombosen und Gefässrupturen

Prävalenz : 1: 1600-2000 Schwangerschaften

Häufigkeitsgipfel nach 33 – 35 SSW;
ca. 15 % < 31 SSW;
peripartal in ca. 80 %;

Eklampsie bis 10 Tage post partum möglich

Schwangerschaftskomplikationen

Perinatale Mortalität 4 %; 10% - 15% der maternalen Mortalität insgesamt infolge Eklampsie

Ursache mütterlicher Mortalität: Lungenödem, zerebrovaskuläre Blutungen, disseminierte intravasale Gerinnung

Geburtsrisiken: vorzeitige Plazentalösung in ca. 8 %

fetal: Wachstumsrestriktion, Neugeborenen – Asphyxie

Klinik, Symptome:

Kopfschmerzen(60 %),
Sehstörungen (20 %),
Hyperreflexie (48 %),
systolischer Blutdruck > 160 mmHg und
diastolischer Blutdruck > 110 mmHg (42 %);
keine Prodromalsymptome in 14 %

Merke: Prodromi: Kopfschmerzen, Sehstörungen

Differenzialdiagnosen

Apoplex, Hirnblutungen, Hirnembolie, Epilepsie, Coma diabeticum.

Therapie:

---

i.v. Zugang, Narkose, Intubation, Beatmung

Antikonvulsivum : 1. Wahl: Magnesiumsulfat; 2.Wahl: Diazepam, Phenytoin.

Magnesiumsulfat (aus Briese et al. 2010)

Initial Magnesiumsulfat (z.B. Magnorbin®) 4 – 6g als Infusion (5 % Dextrose) über 20 min (Minimum: 5min!),

Erhaltungsdosis: 1g – 2g/h; Inf. Vol. 40 ml – 60 ml/h, Therapie mit Magnesiumsulfat bis 24 h post partum bzw. 24 h nach einem eklamptischen Anfall,

Kontraindikationen:

Herzerkrankungen, akutes Nierenversagen,

Monitoring: Magnesiumspiegel 2 (-3 - 4) mmol/l, Reflexstatus positiv (Prüfe Armreflexe bei Peridural-

anästhesie!), Pulsoxymetrie, Atemfrequenz > 16 (14)/min,

Dosisreduktion:

Oligurie (< 100 ml in 4h), Harnstoff > 10 mmol/l,

Alaninaminotransferase (ALT) > 250 IU/l erfordert 2 stündliche Magnesiumspiegel

Kontrollen:

Magnesiumsulfat–Toxizität bei 4 – 5 mmol/l: Reflexverlust (Patellarsehnen – und Bizepsreflex), Flush, Somnolenz, Übelkeit, Doppelbilder, Hypotonie, Hypothermie)

Mg-Sulfat-Toxizität 6.0-7,5 mmol/L:

Paralyse der Muskulatur, Atemstillstand

Mg-Sulfat-Toxizität > 12 mmol/L: Herzstillstand,

Toxizität sehr wahrscheinlich/sicher:

Calciumgluconat 1g in 0,9 % Nacl-Lsg. bzw. 10 ml 10 % über 10 min

Therapieeffekt mit Magnesiumsulfat unzureichend: Diazepam 10 mg i.v. in 10 – 15 minütigen Abständen sehr langsam.

„Steigt der Blutdruck, so droht der Anfall, fällt der Blutdruck, so droht der Kollaps". Pschyrembel 1966.

Weitere Therapiemaßnahmen (aus Briese et al. 2010)

Zurückhaltung bei Volumensubstitution: 500 – 1000 ml kolloidale Lsg. (HAES 10 %) bzw.Ringerlaktat (75 ml/h),

Blutdrucksenkung vorzugsweise mit Urapidil (Ebrantil®) (6 – 24 mg/h über Perfusor),
initiale Bolusinjektion mit 6,25 – 12,5 mg über 2 min,

kein Heparin
bei aktiver Blutung oder Blutungsgefahr,

Diazepam (z.B. Valium®) 10 – 30 (40) mg sehr langsam(!) i.v. , Wiederholung nach 3 – 4h (Tagesmaximaldosis 120 mg),

Relaxation und Beatmung, bei Lungenödem Überdruckbeatmung mit endexpiratorischem Überdruck,

Diureseförderung mit Furosemid nur nach Behebung der Hämokonzentration.

Medikamente der 2. Wahl

Phenytoin (Epanutin®, Phenhydan®): 3 – 4 x 1 Amp. = 250 mg sehr langsam i.v.,

Nebenwirkungen: Asystolie, Kammerflimmern,

Distraneurin®: Initial 50 – 100 ml (max. 1500 ml/die).

Prävention:
Intravenöse Magnesiumsulfat–Therapie (1 g/h) bei schwerer Präeklampsie reduziert Eklampsierisiko um 50% in diesen Fällen (schwere Präeklampsie geht

Eklampsie nur in 13 % voraus!). Prävention bei milden Präeklampsieformen umstritten. Wir empfehlen in jedem Fall eine Kombination der antihypertensiven Therapie mit Magnesiumsulfat. Dennoch kann sich eine Eklampsie auch unter therapeutischen Magnesiumspiegeln entwickeln" (aus Briese et al. 2010).

Blutdrucksenkung: primär Urapidil!

Entbindungsmodus

Stabilisierung der Patientin – primäre Sectio caesarea

Vaginale Entbindung bei günstigen Voraussetzungen (Kopf Beckenmitte/Beckenboden)

Ergometrin/Oxytocin = kontraindiziert !

Merke: Entbindung nur in einem stabilen Zustand!

Ziele: Sistieren der Krampfbereitschaft, abfallende Tendenz des Blutdrucks, stabile Nierenfunktion, Infusion ca. 85 ml/h.

Wochenbett

Nach 6 – 12 Wochen:
neurologische Kontrolluntersuchung

Prognose

- Reversible Funktionsstörungen möglich:
  Amaurose, Amnesie, Paresen, Hemiplegien, Taubheit, Nephritis (Eklampsie – Niere)
- Schwerste Komplikationen: Multiorganversagen

- Verbesserung der Prognose durch rasche Stabilisierung mit nachfolgender Entbindung
- „Krampflose" Eklampsie (< 1% der Eklampsien): besonders ungünstige Prognose (Mortalität > 50%)

Literatur

1 Briese V, Bolz M, Reimer T: Krankheiten in der Schwangerschaft von A-Z. de Gruyter 2010.

2 FischerT, Klockenbusch W, Rath W: Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschafts-erkrankungen. Frauenarzt 2008; 49: 950 – 954.

3 Katz VL, Farmer R, Kuller JA: Preeclampsia into eclampsia: toward a new paradigm. Am J Obstet Gynecol. 2000;182:1389-1396.

4 Duley L: The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. Semin Perinatol. 2009;33:130-137.

Schwere fetale Wachstumsstörung und Präeklampsie
Folgen für Mutter und Kind

Thorsten Fischer,
Frauenklinik, Krankenhaus Landshut-Achdorf

Seit Einführung der Mutterschaftsrichtlinien in Deutschland werden spezifische schwangerschaftsassoziierte Risiken bei werdenden Müttern erfasst. Damit kann die Betreuung der Schwangeren einerseits deren jeweiligen individuellen Bedürfnissen und Risiken angepasst werden, andererseits können dadurch Notfälle verhindert werden. Aufgrund der raschen Entwicklung der Perinatalmedizin und anderer medizinischer Fächer werden heute auch die Frauen schwanger, die bisher entweder unfruchtbar waren oder aufgrund des eigenen Risikos Schwangerschaften vermieden haben.

In den Industrieländern sinken seit Jahrzehnten die mit den Risiken einhergehende mütterliche und fetale Mortalität und Morbidität. Allerdings nimmt die relative Frühgeburtlichkeit zu, die wiederum häufig zu Folgeproblemen bei den Neugeborenen führt.

Die Zahl der Frühgeburten steigt weltweit an und beträgt inzwischen etwa 13 Millionen/Jahr.

In Deutschland kommen 5 bis 7% der Neugeborenen vor der 37. kpl. SSW und 1% der Kinder vor der 32. kpl. SSW auf die Welt.

Hauptursache von Frühgeburtlichkeit sind die schwangerschaftsassoziierte Hypertonieformen.

Sie sind gleichzeitig ein wertvoller Hinweis für das individuelle Risiko einer späteren chronischen Hypertonie.

Sibai konnte bereits 1986 zeigen, dass über 90% der Frauen 20-25 Jahre nach einer Eklampsie eine chronische Hypertonie entwickeln (Sibai 1986).

Ehemals gesunde Schwangere haben in der Menopause gegenüber einem gleichaltrigen Querschnittskollektiv ein geringeres Risiko eine arterielle Hypertonie zu entwickeln. Die Information über eine frühere Präeklampsie ist dementsprechend eine wichtige Information über das individuelle kardiovaskuläre Risikoprofil.

Die frühe Diagnose einer sich entwickelnden arteriellen Hypertonie hilft, notwendige therapeutische Maßnahmen früh einzuleiten.

Eine Studie von Garovic und Hayman aus der Mayo Clinic in Rochester (Garovic 2007) unterstreicht diese These. Eine der Hauptaussagen dieser Gruppe ist, dass eine schwangerschaftsassoziierte Hypertonie in der Vorgeschichte ein bisher zu wenig beachteter Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung sei. Eine Hypertonie in der Schwangerschaft hilft die Frauen zu erkennen, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben.

Studien haben gezeigt, dass etwa 6% der Patientinnen mit Präeklampsie auch nach dem Wochenbett hypertensiv bleiben (Reiter 1994) und somit sie in vielen Fällen einer vorbestehenden arteriellen Hypertonie zugerechnet werden müssen. Ähnlich verhält es sich mit renalen Vorerkrankungen, wobei hierfür die

verfügbaren Zahlen sehr schwanken. Besonders bei früh auftretender Präeklampsie sollte man Murakami zufolge auch an eine renale Vorerkrankung denken (Murakami 2000).

Auch wenn sich der Blutdruck postpartal normalisiert, ist das Langzeitrisiko erhöht, wie mehrere Langzeitbeobachtungen gezeigt haben (Sibai 1986, Norden-Lindberg 2000). Daher ist eine Nachbetreuung von Patientinnen über den Zeitraum von 3 Monaten hinaus notwendig. Arterielle Hypertonie, Proteinurie und Ödeme im Rahmen der Präeklampsie sind in der Regel spontan innerhalb von 3 Monaten vollständig reversibel. Zwei Nachuntersuchungen bis zu 7 Jahre nach Präeklampsie berichteten von einer fortbestehenden Mikroalbuminurie bei einem Teil der Patientinnen; die Nierenfunktion war bei diesen Patientinnen nicht vermindert (Bar 1999, Nisell 1995).

Um das spätere kardiovaskuläre Morbiditätsrisiko zu senken, ist es von großer Wichtigkeit, dass individuelle Spätmorbiditäts-Risiko aufgrund einer erlittenen hypertensiven Schwangerschaftserkrankung zu kennen. In einer 2009 publizierten dänischen Studie (Lykke 2009) wurde das kombinierte Risiko von chronischer Hypertonie und Typ-2-Diabetes bei Frauen, die während ihrer Schwangerschaft unter einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung litten, berechnet.

Die Ergebnisse zeigten, dass eine chronische Hypertonie nach folgenden Hochdruckformen um den Faktor x erhöht ist:

- 5.3-fach nach schwangerschafts-induzierter Hypertonie
- 3.6-fach nach milder Präeklampsie
- 6.1-fach nach schwerer Präeklampsie

Das Risiko eines Typ-2-Diabetes ist nach folgenden Hochdruckformen um den Faktor x erhöht:

- 3.1-fach-nach schwangerschafts-induzierter Hypertonie
- 3.7-fach nach schwerer Präeklampsie

In einer Nachfolgestudie hat die gleiche dänische Arbeitsgruppe erstmals in einer großen Kohortenstudie die kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Spätmortalität bei Frauen mit vorausgegangenen Schwangerschaftskomplikationen inkl. Präeklampsie untersucht. Dafür wurden 782287 Frauen untersucht, die zwischen 1978 und 2007 eine Einlingsschwangerschaft ausgetragen haben. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Median 14,8 Jahre (Range: 0,25-30.2 Jahre), so dass im Median 11,6 Millionen Frauen im Jahre beobachtet werden mussten.

Kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Todesfälle wurden dahingehend analysiert, ob ein Zusammenhang zu folgenden Schwangerschaftskomplikationen besteht:

-Frühgeburtlichkeit

-SGA

- Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

Die Resultate dieser wichtigen Studie zeigen, dass Frühgeburtlichkeit und wachstumsretardierte Kinder in der Anamnese mit einer erhöhten Rate nachfolgender kardiovaskulärer und nicht-kardiovaskulärer Mortalität assoziiert ist. Die Präeklampsie ist dagegen nur mit einer späteren kardiovaskulären Mortalität assoziiert. Die Mortalität ist dann besonders erhöht, wenn in der Anamnese Kombinationen aus den verschiedenen Schwan-

gerschaftskomplikationen bekannt sind. In Dänemark haben 14% der Frauen während ihrer ersten Schwangerschaft eine Schwangerschaftskomplikation wie Frühgeburtlichkeit, Wachstumsretention und/oder hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. Die dänische Studie zeigt deutlich den Zusammenhang dieser Komplikationen zu einer konsekutiven Erhöhung kardiovaskulärer und auch nicht-kardiovaskulärer Mortalität. Diese Frauen könnten „möglicherweise" von Veränderungen ihres „Lifestyles" oder präventiver Therapiestrategien (z. B. Lipidsenker, antihypertensive Therapie) profitieren**.** Diese spannende Studie zeigt einmal mehr, dass Präeklampsieforschung und „Bluthochdruckforschung" nicht zu trennen sind. Beide Krankheitsbilder haben möglicherweise einen gemeinsamen pathophysiologischen Hintergrund. Erst die Auflösung dieser gemeinsamen Mechanismus wird helfen die hohe Mortalität von kardiovaskulären Erkrankungen von fast 55% in der weiblichen Bevölkerung und die mit einer Präeklampsie assoziierte maternale und perinatale Morbidität und Mortalität zu senken.

Literatur:

1. Bar J, Kaplan B, Wittenberg C, Erman A, Boner G, Ben-Rafael Z, Hod M. Microalbuminuria after pregnancy complicated by pre-eclampsia. Nephrol Dial Transplant. 1999;14:1129-32.
2. Nisell H, Lintu H, Lunell NO, Mollerstrom G, Pettersson E. Blood pressure and renal function seven years after pregnancy complicated by hypertension. Br J Obstet Gynaecol. 1995;102:876-81
3. Garovic, VD, Haymann, SR, Hypertension in pregnancy: en emerging risk factor for cardiovascular disease. Nature Clinical Parctice, Nephrology. 2007; Vol 3 No 11: 613-622.
4. Lykke JA. et al. Hypertensive pragnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. Hypertension 2009;53:944-951

5. Murakami S, Saitoh M, Kubo T, Koyama T, Kobayashi M. Renal disease in women with severe preeclampsia or gestational proteinuria. Obstet Gynecol. 2000;96:945-9.
6. Norden Lindeberg S, Hanson U. Hypertension and factors associated with metabolic syndrome at follow- up at 15 years in women with hypertensive disease during first pregnancy. Hypertens Pregnancy. 2000;19:191-8.
7. Reiter L, Brown MA, Whitworth JA. Hypertension in pregnancy: the incidence of underlying renal disease and essential hypertension. Am J Kidney Dis. 1994;24:883-7.
8. Sibai BM, el-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. Am J Obstet Gynecol. 1986;155:1011-6.
9. Lykke JA. et al. Mortality of mothers from cardiovascular and non-cardiovascular causes following pregnancy complications in first dlivery. Pediatrics Perinat Epidemiol 2010;24:323-330

Perinatale Infektionen aus Sicht der klinischen Geburtshilfe

A. Luttkus, Ev. Krankenhaus Bielefeld,
Frauenklinik und Perinatalzentrum Bethel

Einleitung

Infektionen stellen in der klinischen Geburtshilfe ein wichtiges Problemfeld dar. Vielfach sind klinisch inapparent ablaufende Infektionen die Ursache für Frühgeburten mit einer erhöhten perinatalen Morbidität und Mortalität der Kinder. Einerseits lässt sich am Beispiel der in Deutschland sehr seltenen Rötelnembryopathie zeigen, wie potent ein Präventionssystem sein kann. Andererseits zeigt sich bei der häufigsten viralen Infektion, der Zytomegalie, wie viel Entwicklungspotential hinsichtlich Diagnostik und Therapie noch besteht. In unserer Klinik werden Schwangere nicht selten erst vorgestellt, wenn bereits schwerwiegende Organveränderungen des Feten auffallen und sekundär die Zytomegalie (CMV) als Ursache gefunden wird.

Im Folgenden soll zunächst auf aktuelle Entwicklungen und Probleme bei einigen spezifischen Infektionen in der Schwangerschaft aus Sicht der klinischen Geburtshilfe eingegangen werden. Da nicht alle Infektionen abgehandelt werden können, gehen wir hier auf die Zytomegalie, Hepatitis B- und die HIV-Infektion ein. Im zweiten Teil sollen operative Optionen und ein spezieller Aspekt der peripartalen Infektionen nämlich die operative Behandlung der drohenden Frühgeburt bei Fruchtblasenprolaps erwähnt werden.

HIV (Human immunodificency virus)

Voraussetzung für erfolgreiche Präventionsmaßnahmen ist die Kenntnis des HIV-Status der Schwangeren. Zunehmend wird beobachtet, dass nicht, wie in den Mutterschaftsrichtlinien vorgesehen, bei jeder Schwangeren ein HIV-Antikörper-Test durchgeführt wird.

Über die Anzahl der tatsächlich durchgeführten HIV-Screening-Untersuchungen kann keine Aussage gemacht werden, aber im Einzugsgebiet unserer Frauenklinik ist lediglich in 45% der Mütterpässe das durchgeführte HIV-Screening oder die Aufklärung darüber dokumentiert. Frauen, die Risikogruppen angehören, erhalten allerdings zuverlässig das Screening auf HIV. Letztendlich sind Zeitpunkt und Weg der Übertragung des Virus von der Mutter auf das Kind nicht gesichert. Wahrscheinlich sind die Prozesse um die Wehen Hauptursache. Um die prä- bzw. perinatale Übertragung des HI -Virus von der Mutter auf das Kind zu vermeiden, wird bei Frauen mit hoher Viruslast in der Schwangerschaft eine hochaktive, antiretrovirale Therapie (HAART) eingesetzt, die primäre Schnittentbindung durchgeführt und primär abgestillt. Mit diesen Maßnahmen der peripartalen Infektionsprophylaxe konnte das Risiko der Übertragung von HIV auf das Neugeborene auf unter 1% gesenkt werden. Sehr ausführlich werden in den deutschen Leitlinien die Kriterien der Therapie und die Medikamente in ihrer Dosierung angegeben. Zwar sehen die deutschen Leitlinien zur Behandlung der Schwangeren mit HIV weiterhin die Schnittentbindung und das primäre Abstillen zur Vermeidung einer perinatalen Infektion vor. Dennoch sollte die Empfehlung zur primären Schnittentbindung bei HIV vor dem Hintergrund der in den Zentren gut funktio-

nierenden Therapiemöglichkeiten diskutiert werden. In der Tat sehen die britischen Leitlinien bereits die vaginale Entbindung bei Frauen mit einer Viruslast von unter 50 Kopien vor. Auch in unserer Klinik wurde bei Mehrgebärenden dem Wunsch nach vaginaler Entbindung nachgegeben. Bisher ist keine Serokonversion der Kinder aufgetreten.

Hier ein ***Auszug aus den aktuellen Richtlinien des Royal College of Obstetricians*** die folgende Bedingungen für eine vaginale Geburt von Schwangeren mit HIV-Infektion formulieren:

- Viruslast von weniger als 50 Kopien/ml unter intensivierter antiretroviraler Therapie (Haart) im Geburtsverlauf.
- Invasive Prozeduren wie fetale FBA oder Skalp-Elektroden sollen nicht eingesetzt werden, Amniotomie sollte solange wie mögliche vermieden werden.
- Amniotomien und Oxytocin sind jedoch zur Wehenunterstützung nicht kontraindiziert.
- Im Falle einer instrumentellen Entbindung ist die Forceps-Entbindung gegenüber der Vakuumextraktion zu bevorzugen.

Die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) verringert die Transmissionsrate signifikant, ist allerdings mit einem Frühgeburtsrisiko assoziiert. Im Vergleich zu einer Zidovudin-Mono-Therapie ist die hochaktive antiretrovirale Therapie begleitet von einem um das 1,4-fache erhöhten Frühgeburts-risiko (OR 1,43, 95%, CI 1,10 – 1,86) und einer 2-fachen Erhöhung des Risikos der Frühgeburt unterhalb von 32 Schwangerschaftswoche (OR 2,06, 95%, CI 1,09 – 3,88)[i].

Zytomegalie

Die Zytomegalie ist die häufigste konnatale Virusinfektion. Da bisher keine Möglichkeit der Impfung besteht und Therapieoptionen noch nicht fest etabliert sind, ist ein Screening auf CMV nicht Bestandteil der Mutterschaftsrichtlinien. Im Einzugsgebiet unserer Klinik werden CMV-Screenings auf der Basis von IGEL-Leistungen angeboten. Somit ist nicht verwunderlich, dass bei der Analyse der Mutterpässe hinsichtlich dieser Screeninguntersuchungen bei privatversicherten Frauen zu 60% und bei Kassenpatientinnen zu 20% die Ergebnisse des CMV-Screenings dokumentiert wurden. Bei Schwangeren, die aus den verschiedensten Gründen erst im zweiten und dritten Trimenon in unserem Perinatalzentrum behandelt wurden, liegt die Rate der Frauen mit einer Immunität gegen CMV (IgG positiv) 49%. Innerhalb der letzten zwei Jahrgänge wurden von 415 Untersuchungen 204 auf IgG positiv getestet. Für die westlichen Industrieländer wird eine Rate von Infektionen mit CMV in der Schwangerschaft zwischen 0,2% und 1% angegeben. Daher ist es nicht verwunderlich, dass in einem großen Perinatalzentrum relativ selten Patientinnen mit der Fragestellung nach Therapie bei frischer CMV-Infektion vorgestellt werden. Häufiger jedoch beobachten wir, dass im Rahmen der Diagnostik bei unklaren Fehlbildungssyndromen die frische Zytomegalieinfektion als Ursache festgestellt werden kann.

Folgende sonographische Befunde können auf eine CMV-Infektion hinweisen:

Aszites, Wachstumsstörung, Mikrocephalus, Hydrocephalus internus, Ventrikulomegalie, Oligohydramnion, Hydrops fetalis,

Hepatosplenomegalie, Pericarderguss, Hypoechogener Darm, Kardiomegalie, Hautödem, Hydrops plazentae.[2]

Eine primäre mütterliche CMV-Infektion und eine Erkrankung des Feten gehen einher mit einer signifikanten, sonographisch leicht nachweisbaren Verdickung der Plazenta.

Während bei einem Schwangerschaftsalter von 28 Wochen die Plazentadicke im Median 49 mm im Fall einer CMV-Infektion betrug, lag die Plazentadicke bei gesunden Kindern mit mütterlicher Immunität gegen CMV bei 26 mm (Median). Durch die Verabreichung von Hyperimmunglobulinen konnte diese Plazentaverdickung reduziert werden[ii].

Dennoch ist die Ultrasonographie kein potentes Werkzeug zur Erkennung der CMV-Infektion des Feten. Man muss davon ausgehen, dass die Sensitivität zur Entdeckung der konnatalen CMV-Infektion durch die Sonographie in der Größenordnung von 20% liegt[3].

Zum Nachweis einer frischen CMV-Infektion sollte die Amniozentese mit dem Nachweis von Virus-DNA aus Fruchtwasser erfolgen.

Zu bedenken ist, dass die Sensitivität bei einem Zeitintervall von < 8 Wochen zwischen Primärinfekt und Amniozentese lediglich bei 50% liegt. Bei einem Zeitintervall zwischen 9 und 12 Wochen kann diese Sensitivität auf 76% gesteigert werden. Ist dieses Zeitintervall über 13 Wochen, liegt die Sensitivität bei 91%. In allen Fällen ist die Spezifität mit 100% gut[iii]. Dennoch muss man bedenken, dass eine höhere Viruslast im Fruchtwasser nicht sicher mit einer Schädigung des Feten assoziiert ist. Auch bei später völlig asymptomatischen Kindern

kann eine hohe Viruslast im Fruchtwasser gefunden werden[iv]. In einer anderen Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass zwischen der Viruslast im Fruchtwasser und dem fetalen bzw. neonatalen Zustand keine lineare Korrelation besteht[v]. Diese belgische Arbeitsgruppe fand eine niedrige Spezifität. In vier Fällen von 241 negativen Proben handelte es sich um „falsch negative" Proben. Zwei dieser vier Kinder waren CMV-bedingt geschädigt.

Während bei der Erstinfektion der Schwangeren durch CMV in der Frühschwangerschaft von einer Übertragungsrate von ca. 60% ausgegangen werden kann, liegt diese Rate bei der CMV-Reinfektion um 1%. Ein überschätztes Problem jedoch stellt die Re-Infektion in der Laktationsperiode[vi] von Müttern mit Frühgeborenen dar. Die Pasteurisation der Muttermilch ist eine mögliche Lösung. In verschiedenen Arbeitsgruppen wurde gezeigt, dass die Rate von CMV-Übertragungen in der Laktationsperiode faktisch sehr niedrig ist.

Möglicherweise wird die Bedeutung der CMV-Infektion für Kinder mit schwerem neurologischen Handycap unterschätzt.

Dies belegen schwedische Daten: Während in Schweden mit einer Prävalenz von 0,2 – 0,5% von konnatalen Zytomegalieinfektionen ausgegangen wird, ist in einer Gruppe von Kindern mit kortikocerebralen Fehlbildungen unklarer Genese, schwerer Behinderung, mentaler Retardierung, Autismus, Zerebralparese und Epilepsie in ca. 17% der Nachweis des CMV-Virus durch die qualitative Polymerasekettenreaktion auf getrocknetem Blutproben gelungen[vii]. Für den Geburtshelfer in der Pränataldiagnostik ist das teratogene Potential von CMV in der Frühschwangerschaft lange bekannt. Im Rahmen der Pränataldiagnostik wünschen die

Frauen eine Prognoseeinschätzung. Diese sind gerade bei neurologischen Erkrankungen außerordentlich schwierig.

Dennoch sollte man die veröffentlichten Risikozahlen im Hinterkopf haben:

Bei der symptomatischen CMV-Infektion kann von einer neonatalen Mortalität von 5,8%, einem Hörverlust von 37% und einem Intelligenzquotienten unter 70 in 55% der Fälle ausgegangen werden.

Bei der asymptomatischen CMV-Infektion während der Schwangerschaft liegen diese Werte bei 0,3%, 2,7% und 3,7%[viii].

Für die häufigste pränatale Virusinfektion, nämlich die Zytomegalie sind sowohl die Diagnostik als auch die therapeutischen Ansätze außerordentlich unbefriedigend.

Dringend muss zu einem CMV-Screening bei allen HIV-positiven Schwangeren geraten werden.

Die Prävalenz von CMV in Frankreich liegt bei Kindern HIV-negativer Mütter bei 2,2%, wohingegen die Kinder HIV-positiver Mütter eine Prävalenz von 10,3% aufweisen. Bei Müttern, die die HIV-Infektion trotz Therapie auf das Kind übertragen hatten, lag der Anteil der symptomatischen Zytomegalieinfektion bei 23%. Während die nicht HIV 1- infizierten Kinder von erkrankten Schwangeren nur mit 6,7% eine symptomatische CMV-Infektion zeigten[ix].

Mit Veröffentlichung der Studie von Nigro im Jahre 2005 werden große Hoffnungen in die Gabe von Hyperimmunglobulinen zur Senkung der Erkrankungswahrscheinlichkeit des

Feten bei der frischen CMV-Infektion der Schwangeren gesetzt[x]. In einer prospektiv angelegten Beobachtungsstudie wurde bei der durch Zytomegalievirus oder CMV-DNA im Fruchtwasser bestätigten, frischen Infektion die Gabe von 200 U Hyper-immunglobulin kg/KG an die Mutter untersucht. In der Kontrollgruppe von Frauen, die die Amniozentese abgelehnt hatten, aber serologisch der Verdacht auf eine frische Infektion bestand, wurde eine prophylaktische Gabe von Immunoglobulin in einer Dosis von 100 U pro kg/ KG gestestet. Sowohl in der Therapiegruppe als auch in der Prophylaxegruppe lehnten Frauen die Gabe von Hyperimmunglobulin ab, so dass diese Patienten-gruppe als Kontrollgruppe den therapierten Frauen gegenüber-gestellt werden konnte. Es zeigte sich sowohl in der Therapie- als auch der Prophylaxegruppe eine signifikante Reduktion der Fälle von CMV-Infektion des Feten bzw. des geborenen Kindes durch die Hyperimmunglobulingabe an die Mutter. Zur Bestätigung dieser Daten werden zur Zeit Schwangere in eine große multi-zentrische, prospektiv randomisiert angelegte Studie einge-schlossen. Zur Zeit liegen hier noch keine Ergebnisse vor.

Hepatitis B

Die Mutterschaftsrichtlinien in Deutschland sehen ein Screening auf HbsAG als besten Risikomarker für die vertikale Übertragung der Hepatitis vor.

Bei den Frauen, die am Termin in unserer Klinik niederkommen, liegt die Rate der dokumentierten HBsAG-Unter-suchungen bei über 95%. Der Mutterpass weist auf die Abnahme zwischen 32 und 36 Schwangerschaftswochen hin. Dennoch wird, so wie es sinnvoll ist, häufig erst bei 38 Wochen das

Screening durchgeführt, so dass dann bei Eintritt in den Kreißsaal der Wert nicht vorliegt. Bei unbekanntem HbsAG-Status sollten die Kinder eine aktive und passive Immunisierung erhalten. Dies sollte besonders bei Risikogruppen nicht übersehen werden.

Es ist bekannt, dass trotz einer aktiven und passiven Immunisierung des Neugeborenen von HbsAg-positiven Müttern die Versagerrate zwischen 10 und 15% liegt[xi]. Es gibt jedoch keine therapiebeeinflussenden Screeningmarker, um die Wahrscheinlichkeit einer vertikalen Infektion der Hepatitis B zu senken. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Schwangeren ist der wichtigste Marker der Infektiosität das HbeAg negativ (92%). Dennoch wurde in fast 75% der Fälle in der Nabelschnur das Hepatitis B-Virus nachgewiesen. Die HBV-DNA-Spiegel waren signifikant höher bei den Kindern mit HbeAg-positiven Müttern. In der untersuchten Gruppe lag die Rate der Virusdetektion bei 37% im Falle des HbeAg-positiven Status der Mutter und bei 23%, falls die Mütter HbeAg-negativ waren[xii].

Subklinische Entzündungsprozesse am unteren Eipol spielen eine große Rolle bei der Pathogenese der Frühgeburt. Die Cerclage hat in der modernen Geburtshilfe ihre Rolle zur Prophylaxe der Frühgeburt völlig eingebüßt[xiii]. Dennoch soll an dieser Stelle ein operatives Verfahren zur Behandlung der unmittelbar drohenden Frühgeburt erwähnt werden. Der Fruchtblasenprolaps stellt eine sehr ausgeprägte Form der Cervixinsuffizienz dar. Üblicherweise wird unter stationären Bedingungen konservativ, ggf. mit intravenöser Tokolyse versucht, die Frühgeburt aufzuhalten. In einer großen beobachtenden Untersuchung an über 160 Frauen mit Fruchtblasenprolaps führte dieses Vorgehen im

Median nach drei Tagen zur Frühgeburt bzw. zum Spätabort[xiv]. In unserem untersuchten Kollektiv von nunmehr fast 100 Frauen mit Fruchtblasenprolaps hatte die überwiegende Mehrzahl der Frauen ohne subjektiv Wehen zu spüren eine Eröffnung des Muttermundes auf 2 cm erfahren. Dabei bestanden keine klinischen Entzündungszeichen und der Abstrich der Cervix war ebenfalls unauffällig. In unserer eigenen Klinik wird in einer solchen Situation bei einem Fruchtblasenprolaps eine Kombination von totalem Muttermundsverschluss und Cerclage nach McDonald durchgeführt, um eine Prolongation der Schwangerschaft zu erreichen[xv]. Im Median wurde bei 23 SSW der Eingriff durchgeführt. Mit diesem Verfahren ist bei Einlingen bei einer Muttermundsweite von mindestens 2 cm eine Prolongation der Schwangerschaft um 83 Tage erreicht worden (siehe Tab. 1). Der Zeitpunkt der Entbindung lag im Median bei 35 SSW.

Tab 1: Erfolg der operativen Therapie des Fruchtblasenprolapses Einlinge n = 59 (alle inkl.†)

	Min.	**10. Perz.**	**50. Perz.**	**90. Perz.**	**Max.**
Geb. Gew (g)	580	900	2720	3990	4360
SSW (Op)	15 + 4	19 + 3	23 + 3	26 + 6	28 + 2
SSW b. Partus	19 + 3	25 + 2	35 + 3	40 +4	41 + 5
Delta t (d)	1	10	83	123	130

In etwa 10% der Fälle kam es dennoch zu extremer Frühgeburt und auch zu drei perinatalen Todesfällen bei Einlingen unterhalb von 25 SSW. Leider lässt sich kein verlässlicher Prädiktor für die unerfreulichen Verläufe nach der operativen

Versorgung des Fruchtblasenprolapes identifizieren. Die subklinisch bestehenden Infektionen des unteren Eipoles waren in der Mehrzahl der Fälle weder durch die Paraklinik noch durch mikrobiologische Abstriche der Cervix nachweisbar. Dieses Verfahren der operativen Behandlung einer speziellen geburtshilflichen Notsituation ist kein allgemein akzeptierter Standard.

Die klinische Symptomatik eines Amnioninfektionssydroms zum Zeitpunkt der Aufnahme bei Fruchtblasenprolaps stellt in unserer Klinik eine Kontraindikation für den operativen Eingriff dar. Foudroyant verlaufende Infektionen sind gefürchtet. Unter einer perioperativen Antibiotikaprophylaxe und Kontrolle der Entzündungsparameter über eine Woche sowie eine Verkürzung des Nachsorgeintervalles im ambulanten Bereich auf die Hälfte der üblichen Vorsorgeintervalle konnte in unserem Kollektiv eine schwerwiegende infektiöse Komplikation der Kombination aus totalem Muttermundsverschluss und Cerclage vermieden werden.

Hauptursache der perinatalen Mortalität und Morbidität stellt auch heute noch die extreme Frühgeburt dar. Vielfältigste Ansätze sind gegangen worden, um Verbesserungen der Prognose für die Kinder zu erzielen. Auch zukünftige Generationen von Geburtshelfern und Neonatologen sind gefordert, ihr gesamtes Engagement in diesem Bereich einzubringen.

Literaturverzeichnis

1-Townsend CL, Tookey PA, Newell ML, Cortina-Borja M: Antiretroviral therapy in pregnancy: balancing the risk of preterm delivery with prevention of mother-to-child HIV transmission. Antivir Ther. 2010;15(5):775-83.

2-Enders G, Bader U., Lindemann L, Schalasta G., Daiminger A: Prenatal diagnosis of congenital cytomegalo virus infection in 189 pregnancies with known outcome. Prenatal Diagnosis 2001; 21 (5): 362-77

3-Guerra B et al, Ultrasound prediction of symptomatical congenital cytomegalovirus infection, AmJObstet Gynecol. (2008), 198 (4:380)

4-Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Parent Du Châtelet I, Senat MV, Frydman R, Grangeot-Keros L: A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital. BJOG. 2009 May;116(6):818-23.

5-Lazzarotto T et al: New Advances in Diagnosis of congenital Cytomegalovirusinfection, J Clin Virology 41 (2008)

6-Goegebuer T, van Meensel et al, Clinical predict of value of Real Time PCR-Quantification of human Cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples, J Clin.Microbiol. 2009 (47)

7-Vollmer B, Seibold-WEiger K, Schmitz-Salue C, Hamprecht K, Goelz R, Krageloh-Mann I, Speer CP, Postnally acquired cytomegalovirus infection via breast milk: effects on hearing and development in preterm infants.; Pediatr. Infect Dis. Jo, 2004, Apr; 23(4): 322-7

8-Engman ML, Lewensohn-Fuchs I, Mosskin M, Malm G: Congenital cytomegalovirus infection: the impact of cerebral cortical malformations. Acta Paediatr. 2010 Sep; 99(9):1344-9.

9-Staphno S: Infection disease of the newborn: Cytomegalovirus.ED. Remington, Klein 2001

10-Guibert G, Warszawski J, Le Chenadec J, Blanche S, Benmebarek Y, Mandelbrot L, Tubiana R, Rouzioux C, Leruez-

Ville M: Decreased risk of congenital cytomegalovirus infection in children born to HIV-1-infected mothers in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2009 Jun 1;48(11):1516-25.

11-Nigro G., Stuart P, Adler, Renato La Torre, Al Ma., Best, Passive Immunization during Pregnancy for Congenital Cytomegalovirus Infection, NEJM: Sept. 29, 2005, Nr.13, volume 353: 1350-1362

12-Buchanan C, Tran TT: Management of chronic hepatitis B in pregnancy. Clin Liver Dis. 2010 Aug;14(3):495-504.

13-Papaevangelou V, Paraskevis D, Anastassiadou V, Stratiki E, Machaira M, Pitsouli I, Haida C, Drakakis P, Stamouli K, Antsaklis A, Hatzakis A: HBV viremia in newborns of HBsAg(+) predominantly Caucasian HBeAg(-) mothers. J Clin Virol. 2011 Mar;50(3):249-52. Epub 2010 Dec 16.

14-Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1. Art. No.: CD003253.

15-Stupin JH, David M, Siedentopf JP, Dudenhausen JW: Emergency cerclage versus bed rest for amniotic sac prolapse before 27 gestational weeks. A retrospective, comparative study of 161 women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008 Jul;139(1):32-7.

16-Saling E: Prevention of habitual abortion and prematurity by early total occlusion of the external os uteri. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1984 May; 17(2-3):165-70.

Peripartale Infektionen aus der Sicht des Pädiaters

Johannes Otte, Kinderklinik ev. Krankenhaus Bielefeld

Einleitung:

Prä- und perinatale Infektionen stellen eine bedeutende Ursache für Frühgeburtlichkeit, fetale Sterblichkeit und neonatale Mortalität dar. Sie sind zudem eine wichtige Ursache für eine frühe und späte kindliche Erkrankung und können die kindliche Entwicklung empfindlich beeinträchtigen.

Pränatale Infektionen:

Nach wie vor von größter Bedeutung sind die TORCH-perinatalen Infektionen, die sich in ähnlicher Form präsentieren mit Hauterscheinungen (Rash) und Augenbefunden. Zu diesen 5 Infektionen gehören:

- Toxoplasmose
- Syphilis
- Röteln
- Zytomegalie
- Herpes simplex

Diese Erkrankungen sind bei Auffälligkeiten des Neugeborenen und damit gegebener Indikation in die Routinediagnostik eingegangen.

Es gibt aber noch eine weitere gut bekannte Gruppe von pränatalen Infektionen, die im Einzelfall ebenfalls abgeklärt werden müssen:

- Enterovirus-Infektionen
- Varizella Zoster-Infektionen
- Parvovirus-Infektionen
- HIV-Infektionen
- Andere

Einige dieser Erkrankungen können die intrauterine Entwicklung des Feten empfindlich beeinträchtigen und unter anderem zu Untergewicht und Unterlängigkeit führen.

Toxoplasmose:

Die Toxoplasmose wird übertragen durch das Protozoon Toxoplasma gondii. Die Toxoplasmose ist meistens asymptomatisch, kann aber auch in der frühen Schwangerschaft zu einer kongenitalen Erkrankung des Neugeborenen führen. 1-10 Fälle von Toxoplasmose unter 10.000 Geburten sollen auftreten. Chorioretinitis und psychomotorische Retardierung sind insgesamt sehr selten. Die Übertragung geschieht im Allgemeinen über Kot von Katzen.

Dementsprechend haben Mütter existierende Antikörper in 55% der Fälle. Sie sind also seropositiv. Die akute Toxoplasmose ist üblicherweise bei Frauen asymptomatisch. Allenfalls kann eine leichte Lymphadenopathie auftreten. Wenn eine Frau während der Schwan-gerschaft eine akute Toxoplasmose durchmacht, ist das Kind zu etwa 30% gefährdet, eine neonatale Toxoplasmose-Infektion durchzumachen. Der Fet ist vor allem gefährdet bei

einer akuten Toxoplasmose-Infektion seiner Mutter während des ersten Trimenons.

Klinisches Bild der Toxoplasmose-Infektion des Neugeborenen:

Die meisten Neugeborenen mit kongenitaler Toxoplasmose (70-90%) sind asymptomatisch oder haben nur leichte Auffälligkeiten. Die tatsächlich betroffenen Neugeborenen können folgende Symptomatik haben:

- Fieber
- Makulopapuläres Exanthem
- Hepatosplenomegalie
- Mikrocephalie
- Neurologische Auffälligkeiten mit Krampfanfällen
- Gelbsucht
- Thrombozytopenie
- Generalisierte Lymphadenopathie

Die klassische kongenitale Toxoplasmose zeigt 3 typische Merkmale:

- Chorioretinitis
- Hydrocephalus
- Intrakranielle Verkalkungen

Bedeutend sind die neurologischen Befunde und die psychomotorische Retardierung. Die Chorioretinitis kann in vollständiger Erblindung oder einseitiger Erblindung enden.

Mentale Retardierung, cerebrales Anfallsleiden und spastische Veränderungen treten bei einer Anzahl von Kindern auf.

Diagnostik:

Die Tests für eine kongenitale Toxoplasmose sind wenig sensitiv und spezifisch.

Die klinischen Zeichen mit entsprechender Bildgebung und die TORCH-Diagnostik sichern dann allerdings die Diagnose. Toxoplasma gondii kann isoliert werden aus der Plazenta und Nabelschnurblut. Eine PCR-Diagnostik ist noch nicht standardisiert.

Bewährt haben sich ELISA-IgM und -IgA. Die Kombination dieser Testungen scheint hilfreich zu sein.

Wichtiger ist jedoch die Klinik in Verbindung mit Antikörper-Untersuchungen sowie PCR-Untersuchungen.

Die Isolierung des Erregers selbst über Plazenta und Nabelschnurblut ist ebenfalls schwierig.

Eine **pränatale Diagnose** beruht auf Nachweis von IgM- und IgA-Antikörpern in fetalem Blut und Fruchtwasser. Gerade hier ist die PCR-Diagnostik offensichtlich bedeutsam. Die PCR-Diagnostik ist in etwa 70% hilfreich. Bei Negativität ist eine pränatale Toxoplasmose nicht ausgeschlossen.

Die Prognose erkrankter Neugeborener ist schlecht und betrifft vor allem die ZNS-Beteiligung mit Chorioretinitis, Hydrocephalus, psychomotorische Retardierung, Krampfanfällen und Spastik.

Aus diesem Grund ist eine konsequente Behandlung mit Pyrimethamin und Sulfadiazin sowie Leukovorin notwendig. Die Behandlung muss für mindestens 4-6 Wochen durchgeführt werden.

Syphilis:

Die kongenitale Syphilis ist deutlich weniger geworden, zumal Schwangere routinemäßig auf Syphilis untersucht werden.

Die meisten Neugeborenen mit angeborener Syphilis sind asymptomatisch bei Geburt. Grundsätzlich kann die Infektion sich beim Feten, beim Neugeborenen oder in der Säuglingszeit entwickeln.

Die typischen Zeichen einer Neugeborenen-Syphilis sind:

- Fieber
- Hepatomegalie
- Generalisierte Lymphadenopathie
- Ödemneigung
- Makulopapuläres Exanthem
- Bläschenbildung (Pemphigus syphiliticus)
- Condylomata lata
- Ikterus
- Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie
- Syphilitische Leptomeningitis
- Pneumonie
- Nephrotisches Syndrom
- Rhinitis

Das **kongenitale Röteln-Syndrom** ist ausgesprochen selten, da die Impfprogramme etabliert sind. Aus genannten Gründen sieht dieses Krankheitsbild heute selten:

- Schweres neurologisches Krankheitsbild mit:
  - Katarakt
  - Herzfehlern
  - psychomotorischer Retardierung
  - weiteren neurologischen und endokrinologischen Auffälligkeiten
- Wachstumsretardierung
- Hepatosplenomegalie
- Thrombozytopenie
- Hautläsionen
- Ikterus neonatorum

Kongenitale Zytomegalie:

Zytomegalie ist mittlerweile die ***am häufigsten angeborene Virusinfektion*** und ist nicht selten Ursache für erhebliche Morbidität.

In den USA werden jährlich ca. 40.000 Neugeborene mit kongenitaler CMV-Infektion geboren. Die Mehrzahl der kongenitalen Infektionen mit CMV sind asymptomatisch. Etwa 5-20% allerdings werden symptomatisch. Von diesen betroffenen Kindern wiederum ist mit einer Sterblichkeit von 30% zu rechnen. Bei den Überlebenden ist in 80% mit schweren neurologischen Folgenzuständen zu rechnen.

Das Risiko für eine Schwangere eine Serokonversion von CMV während der Schwangerschaft durchzumachen liegt bei 2-

2,5%. Eine intrauterine Infektion entsteht bei 0,5-2% von allen Lebendgeburten.

Seropositive Mütter zeigen in 0,2-1,5% eine kongenitale Infektion ihres Neugeborenen. Hingegen führt die aktive CMV-Infektion der Schwangeren zu einer Beteiligung des Feten von 40%.

Das Risiko, eine CMV-abhängige Erkrankung des Neugeborenen zu finden, hängt unmittelbar von der Infektion der Mutter während der Schwangerschaft ab. Wenn eine CMV-Infektion (zu erkennen an der Serokonversion) einer Mutter in den letzten 6 Monaten vor der Konzeption stattfindet, liegt das Risiko für eine Neugeborenen-CMV bei unter 1%. Diese Kinder haben also praktisch ein geringes Risiko. Wenn allerdings eine CMV-Erkrankung der Mutter während des ersten Trimesters auftritt, ist das Risiko hingegen wesentlich höher und liegt bei bis zu 40%.

Die kongenitale CMV-Infektion ist auf eine transplazentale Transmission des Virus zurückzuführen. Das klinische Bild der kon-genitalen CMV-Infektion kann milde sein, kann aber auch bis zu einer schweren Organschädigung führen.

Asymptomatische Infektionen:

Ungefähr 90% der Kinder mit kongenitaler CMV-Infektion sind bei Geburt asymptomatisch. Von diesen asymptomatischen Patienten entwickeln allerdings bis zu 15% psychomotorische Auffälligkeiten mit Hörstörungen, neurologischen Problemen, Sehschwächen und Zahnentwicklungsstörungen während der frühen Kindheit. Manche dieser Kinder werden durch das Hörscreening erfasst. Zusätzlich kommt es oft zu psycho-

motorischen Auffälligkeiten und Lernbehinderungen. Hörstörungen gehen oft einher mit erhöhter Konzentration von Zytomegalie in peripherem Blut und Urin.

Symptomatische Infektionen:

10% der Kinder mit kongenitaler CMV-Infektion sind sympto-matisch. Dies hängt unmittelbar mit der Menge aktiver Viren in der Amnionhöhle zusammen. Je höher die Viruslast ist, umso schwerer die Erkrankung des Neugeborenen.

Die wichtigsten Neugeborenen-Krankheitserscheinungen sind:

- Splenomegalie
- Ikterus
- Petechien

Schwer erkrankte Kinder mit kongenitaler CMV-Infektion entwickeln folgende Probleme:

- Ikterus – 67%
- Hepatosplenomegalie – 60%
- Petechien – 76%
- Multiorganversagen mit Chorioretinitis, Mikrocephalus, neurologischen Auffälligkeiten mit vermehrter cerebraler Verkalkung insbesondere in den Stammganglien und Auftreten von muskulärer Hypotonie bis hin zu respiratorischen Auffälligkeiten und Krampfanfällen.

Labor:

- Thrombozytopenie
- Erhöhte Transaminasen
- Direktes und indirektes Bilirubin erhöht

Prognose:

Die fulminant erkrankten Kinder mit Multiorganversagen zeigen eine Mortalität nach wie vor von ca. 30%. Bei den fulminant erkrankten Kindern, die überleben, bleiben hingegen neurologische Schäden wie Mikrocephalie, psychomotorische Retardierung, intellektueller Verfall, Hörstörungen und Krampfanfälle.

Leichter erkrankte Kinder behalten oft neurologische Komplikationen wie Hörverlust, Sehstörungen, psychomotorische Retar-dierungen, schwere Entwicklungsstörungen mit muskulärer Hypotonie oder einem spastischen Muster, Hirnverkalkungen, Mikrocephalie und Krampfanfällen.

Im MRT sieht man bei solchen Patienten vermehrte Verkalkungen, periventrikuläre Leukomalazie und zystische Abnormitäten, periventrikuläre Kalzifikationen, Ventrikulomegalie, Zeichen einer generalisierten Vaskulitis sowie Migrationsstörungen und Hydranencephalie.

Im Vordergrund stehen vor allem Hörstörungen bis Hörverlust, die etwa 75% aller Fälle ausmachen.

Auch Sehstörungen sind vor allem bei den symptomatischen Patienten relativ häufig. Sie werden vor allem durch eine Chorioretinitis verursacht.

Vor allem die Mikrocephalie in Verbindung mit intrakraniellen Kalzifikationen und Chorioretinitis müssen zunächst an eine kongeni-tale CMV-Infektion denken lassen. Kinder mit kongenitalen CMV-Infektionen bedürfen einer wiederholten umfangreichen Untersuchung auf Hörstörungen, Sehstörungen und neurologische Entwicklungsstörungen.

Diagnose:

Das CMV-Virus kann im Urin oder anderen Körperflüssigkeiten wie Serum nachgewiesen werden. Hierzu dienen direkte Inkubationsmethoden oder PCR-Untersuchungen.

CMV-IgM-Antikörper sind hoch verdächtig auf eine kongenitale Infektion. Sie müssen jedoch durch Viruskulturen und PCR-Untersuchungen bestätigt werden. Ein CMV-IgG-Titer ist hingegen nicht verlässlich für den Nachweis einer kongenitalen CMV-Infektion, meistens als Leih-Titer von der Mutter zu bewerten. Eine Serokonversion einer Schwangeren während des ersten Trimenons ist hoch verdächtig auf Infektion des Feten. Eine Amnionzentese zur Durchführung einer PCR ist die wichtigste Methode, eine fetale Infektion zu diagnostizieren, aber auch negative Resultate können diese nicht sicher ausschließen.

Ultraschalluntersuchungen mit Nachweis von Mikrocephalie, Hepatosplenomegalie und intrakraniellen Verkalkungen sind hingegen ebenfalls hoch verdächtig auf eine fetale CMV-Infektion. Schließlich können fetale Blutuntersuchungen mit PCR, IgM- und IgG-Antikörper gegenüber dem CMV-Virus zusätzliche Informationen geben.

Behandlung:

Eine Ganciclovir-Therapie kann die kongenitale CMV-Infektion nicht heilen, die Viruslast jedoch reduzieren. Offensichtlich kann insbesondere das Hörvermögen der Kinder gebessert werden. Andere Einflüsse scheint die Ganciclovir-Therapie nicht zu haben.

Die Ganciclovir-Therapie sollte deshalb nur speziellen Fällen vorbehalten bleiben, beispielsweise kritisch kranken Neuge-borenen, Kindern mit CMV-Pneumonien.

Asymptomatische kongenitale CMV-Infektionen sollten nicht mit Ganciclovir behandelt werden. Die Nebenwirkungen der Therapie übersteigen hier den Nutzen. Insbesondere ist mit einer Hodenatrophie und Knochenmarkschädigungen zu rechnen.

Der Nutzen einer **CMV-Hyperimmuntherapie** ist nicht ge-sichert. Es gibt einzelne Berichte über eine Wirksamkeit. Sowohl die CMV-Hyperimmunglobulin-Therapie wie auch die Therapie mit Alpha-interferonen sind Gegenstände laufender Studien. Ebenfalls wird an CMV-Impfungen geforscht.

Herpes simplex-Infektionen:

Die genitale HSV-Infektion stellt ein signifikantes Risiko für den Feten und das Neugeborene dar. Dieses Neugeborene kann sich insbesondere während der Geburt durch infektiöses Material an-stecken. Die meisten Neugeborenen mit perinataler HSV-Infektion sind asymptomatisch.

Die Infektion tritt meist in drei verschiedenen Mustern auf:

1. Lokalisierte Hauterkrankung mit Beteiligung von Augen und Mund in Form einer Stomatitis

2. Lokalisierte Encephalitis

3. Disseminierte Erkrankung mit Beteiligung verschiedener Organsysteme, im Vordergrund steht die ZNS-Erkrankung.

Die HSV-Erkrankung des Neugeborenen ist insgesamt selten. Insbesondere die ZNS-Erkrankung kann zu einem foudroyanten schwersten Krankheitsbild mit Krampfanfällen, septischem Bild, Apnoe und Schock führen. Oft zeigen diese Kinder eine mukokutane Aussaat von Hautläsionen.

Die Diagnose erfolgt über eine PCR-Untersuchung aus Blut und Liquor, die Therapie besteht in einer hoch dosierten Aciclovir-Therapie und einer Intensivtherapie.

Neben den TORCH-Infektionen sind andere Viren wie H1N1, Parvovirus, B19, Enteroviren und das HIV-Virus verantwortlich für kongenitale Infektionen.

So werden neue Untersuchungsmethoden wie molekulare Techniken, spezielle virologische Untersuchungen wie die PCR-Techni-ken erweitert um neue Methoden, die schließlich ergänzt werden durch moderne Bildgebung, so dass pränatale Infektionen während der Schwangerschaft frühzeitig erkannt werden können. Wieweit hier diagnostische Methoden zu frühzeitig beginnenden bereits pränatal eingeleiteten Therapien führen, ist Gegenstand neuerer Untersuchungen.

Wachstumsretardierung und niedriges Geburtsgewicht: Intrauterine Infektionen des Fetus können zu einer Wachstumsretardierung und zu einem niedrigen Geburtsgewicht führen (SGA).

Auch mütterliche Infektionen können zu einer SGA-Geburt führen. Ein kausaler Zusammenhang mit einer pränatalen

Infektion ist gesichert für die kongenitalen Röteln, VZV-Infektion, Toxoplasmose und CMV.

Perinatale Infektionen:

Perinatale Infektionen stammen meist aus dem Genitalbereich der Mutter. Sie können sowohl eine Krankheit bei der Mutter hervorrufen wie auch des Kindes. Beim Kind unterscheidet man zwei wesentliche Krankheitsgruppen:

- Early-Onset-Infektion
- Late-Onset-Infektion (3-7 Tage nach der Geburt)

Early-Onset-Infektion:

Es handelt sich um eine aszendierende Infektion aus dem Genitalbereich und dem Fruchtwasser

Krankheitserscheinungen der Mutter:

- Fieber über 38° C
- Anstieg der Entzündungsparameter
- Vorzeitiger Blasensprung
- Frühgeburtlichkeitsbestrebungen

Die kindliche Erkrankung wird Amnioninfektionssyndrom (AIS) genannt. Die Bakterien gelangen über das Fruchtwasser in die oberen und tieferen Atemwege, können dann eine Pneumonie und eine septische Erkrankung auslösen.

Häufigste Erreger:

- B-Streptokokken,
- E.Coli
- Gramnegative Keime

- Enterokokken
- Gelegentlich Candida
- Listerien

Klinisches Bild:

- Adaptationsstörungen
- Tachydyspnoe
- Stöhnen
- Zyanose
- Zentralisierung
- Schock

Prophylaxe:

Die Early-Onset-Infektion ist selten geworden, da umfangreiche prophylaktische Maßnahmen bei Frühgeburtsbestrebungen eingeleitet werden bis hin zu einer intensiven antibiotischen Behandlung der Mutter.

Diagnostik:

Akute Infektparameter, Blutbild, CRP, IL-6, andere akute Infektparameter, Blutgasanalyse, Radiologische Diagnostik, Mikrobiologische Diagnostik, Abstrich, Blutkulturen

Late-Onset-Infektion:

Die Erreger stammen aus dem Anogenitaltrakt der Mutter (Streptokokken der Gruppe B, E.Coli, andere gramnegative Keime). Das Krankheitsbild entwickelt sich aus einer oberflächlichen Besiedlung der Haut und Schleimhäute mit hämatogener Aussaat. Aus diesem Grund benötigt die Erkrankung

einige Tage (3-7 Tage). Sie geht oft mit Sepsis und Meningitis einher.

Schließlich sei darauf hingewiesen, dass bei mindestens 50% aller zu früh geborenen Kinder ursächlich eine pränatal erworbene Infektion oder eine Infektion der Amnionhöhle eingetreten sind. In Folge dessen kann es bei derartigen Schwangerschaften zu Frühgeburtsbestrebungen und damit verbunden zur Geburt zu früh geborener Kinder kommen. Die Frühgeburtenrate liegt entsprechend dem statistischen Bundesamt weiterhin bei 8-9%, wobei 1,3% dieser Kinder ein Geburtsgewicht unter 1.500 g zeigen. Hier hat sich in den letzten Jahren nichts getan. Sehr kleine Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von unter 1.500 g (VLBW) erkranken häufig an systemischen bakteriellen Infektionen.

Abschließend werden aktuelle Fälle von pränatalen und perina-talen Infektionen aus gynäkologisch-geburtshilflicher und neonatologischer Sicht dargestellt.

Hörrehabilitation durch Cochlea-Implantation bei Kindern

Philipp S. van de Weyer und Peter K. Plinkert
HNO-Klinik der Universität Heidelberg

Formen und Pathogenesen der Schwerhörigkeit

Die Schwerhörigkeit zählt zu den häufigsten Sinnesbehinderungen des Menschen. Sowohl Kinder als auch Erwachsene können von Schwerhörigkeit betroffen sein.

In der Bundesrepublik Deutschland sind etwa 15 Millionen Schwerhörige zu zählen. Bei zwei bis drei von 1000 Neugeborenen liegt eine angeborene Schwerhörigkeit vor, welche es frühzeitig zu erkennen gilt. Nur bei ausreichendem Hörvermögen ist ein uneingeschränkter Spracherwerb und somit eine soziale Interaktion und altersentsprechende Entwicklung möglich.

Um sich mit der Behandlung der Schwerhörigkeit genauer zu beschäftigen, ist es Vorraussetzung, die Anatomie des Ohres und Physiologie des Hörens zu kennen. Das periphere Hörorgan setzt sich aus den Strukturen Außenohr, Mittelohr und Innenohr zusammen. Die Ohrmuschel und der äußere Gehörgang bilden das Außenohr und dienen der Schallsammlung und –weiterleitung an das Mittelohr. Verlegungen des äußeren Gehörgangs beispielsweise durch Fremdkörper, Stenose oder Atresie können eine Hörminderung auslösen.

Die auf das Trommelfell treffenden Schallwellen setzen dieses in Schwingung, wodurch die Gehörknöchelkette – bestehend aus Hammer, Amboss und Steigbügel – in Bewegung

gesetzt wird. Trommelfellperforationen, Störungen der Gehörknöchelchenkette oder durch mangelnde Tubenventilation ausgelöste Paukenergüsse im Kindesalter zählen zu den häufigsten Ursachen einer Hörminderung im Mittelohr.

Der in Bewegung gesetzte Steigbügel überträgt die Energie auf die flüssigkeitsgefüllte Hörschnecke (Cochlea). Diese setzt sich beim Menschen aus zweieinhalb Schneckenwindungen zusammen, in deren Inneren sich das von Flüssigkeit umgebene Cortische Organ mit den Haarsinneszellen befindet. Die durch den Steigbügel ausgelöste Wanderwelle erregt zunächst die äußeren Haarzellen. Die äußeren Haarzellen des Cortischen Organs bewirken durch aktive Bewegung eine Verstärkung der einwirkenden Wanderwellenenergie am Ort des Maximums (cochlerärer Verstärker). Die inneren Haarzellen haben eine Schwelle von 60 dB und werden erst bei diesem Schalldruckpegel aktiviert. Ein kompletter Ausfall des cochleären Verstärkers resultiert in einer entsprechenden Anhebung der Hörschwelle. Die eigentliche mechanoelektrische Transduktion erfolgt ausschließlich in den inneren Haarsinneszellen. Durch die Depolarisation wird intrazelluläres Calcium erhöht und Glutamat als afferenter Transmitter ausgeschüttet.

Im Verlauf der zentralen Hörbahn kommt es zu mehreren Verschaltungen beider Seiten. Hierdurch wird dem Menschen eine binaurale Signalverarbeitung und daraus resultierend ein Richtungshören und Hören im Störschall ermöglicht. Diese komplexen zentralen Verarbeitungsprozesse bedürfen jedoch eines Reifungsprozesses und sind erst mit der Pubertät abgeschlossen. Störungen des Innenohres werden als Schall-

empfindungsschwerhörigkeit bezeichnet. Oftmals bleibt leider die Ursache einer cochleären Schwerhörigkeit unbekannt.

Schwerhörigkeit bei Kindern

Unabhängig von ihrer Lokalisation werden bei Kindern je nach Beginn congenitale, prälinguale, perilinguale und postlinguale Schwer-hörigkeiten unterschieden.

In die Gruppe der Neugeborenen mit erhöhtem Risiko zur Entwicklung einer Innenohrschwerhörigkeit gehören Mehrlingsschwangerschaften, Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1500g, Hyperbilirubinämien und intrauterine Infektionen, um nur einige Beispiele zu nennen. Auch Kinder von schwerhörigen Eltern weisen ein deutlich erhöhtes Risiko auf, eine Hörschädigung zu entwickeln. Neben Infektionen wie Röteln, Mumps oder Masern können auch die Gabe ototoxischer Medikamente oder Alkoholkonsum der Schwangeren zu einer Schwerhörigkeit des Kindes führen.

Weitere Auslöser für Innenohrschwerhörigkeiten sind Lärm (MP3-Player, Silvesterknaller) und Traumata (Commotio und Contusio labyrinthi).

Weiterhin sind syndromale und genetische Schädigungen wie zum Beispiel Connexin-26-Mutationen sowie infektiöse Ursachen wie CMV-Infektion zu nennen. Chilosi et al (2) zeigten, dass 48% der untersuchten 100 hochgradig schwerhörigen Kinder weitere Behinderungen aufwiesen.

Bei Diagnose einer Schwerhörigkeit sollte somit eine weitere neuropädiatrische Diagnostik angeschlossen werden. Hervorzuheben sind Hörverluste, welche im Rahmen von Meningitiden auftreten. Hierbei kann es zu einer Sklerosierung

der Hörschnecke kommen kann. In diesem Fall ist an eine frühzeitige Versorgung mit einem Cochlea-Implantat zu denken.

Um eine effektive Behandlung der Schwerhörigkeit einzuleiten, ist eine umfassende Diagnostik zur Lokalisation und Schweregradbestimmung der Hörminderung essentiell. Die erste Hörprüfung sollte unmittelbar in der Geburtsklinik oder einer entsprechend ausgestatteten Einrichtung erfolgen.

Das **Neugeborenenscreening** ist seit dem 1. Januar 2009 in Deutschland gesetzlich vorgeschrieben. Bei auffälligen Befunden ist eine Konfirmationsdiagnostik anzuschließen. Diese hat bei einem Pädaudiologen oder einer hierzu speziell ausgerüsteten HNO-Abteilung zu erfolgen.

Diese Höruntersuchung sollte möglich frühzeitig stattfinden, um die schwerhörigen Kinder spätestens bis zum dritten Lebensmonat mit geeigneten Hörgeräten zu versorgen.

Die frühzeitige Erkennung der Schwerhörigkeit ist insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern essentiell. In der sensiblen Phase der Hör- und Sprachentwicklung ist ein ausreichendes Gehör notwendig, um eine altersentsprechende Entwicklung des Kindes zu ermöglichen. Andernfalls ist mit Sprachentwicklungsverzögerung, Lernstörungen und Einschränkungen der psychosozialen und intellektuellen Entwicklung zu rechnen.

In den meisten Fällen handelt es sich um Schallleitungsschwerhörigkeiten, welche durch Paukenergüsse in Folge einer durch Adenoide gestörten Tubenventilation ausgelöst sind.

Diese lassen sich mittels Adenotomie, Parazentese und Einlage von Paukenröhrchen in der Regel leicht beheben.

Schallempfindungsschwerhörigkeiten bedürfen je nach Schweregrad meist einer Versorgung des Kindes mit einer Hörhilfe zum Beispiel durch konventionelle Hörgeräte oder Cochlea-Implantate.

Diagnostik

Um aus der Menge der schwerhörigen Kinder, diejenigen herauszufinden, welche am besten mit einem Cochlea-Implantat zu versorgen sind, ist eine umfangreiche Diagnostik erforderlich. Die Indikationsstellung erfolgt von einem Team bestehend aus Ärzten, Audiologen, Physikern, Akustikern, Pädagogen, Logopäden und Psychologen. Die Entscheidung zur Implantation wird mit den Eltern unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren wie Hörvermögen, Sprachentwicklung sowie individueller Bedingungen im Sinne einer bestmöglichen Entwicklung des Kindes getroffen.

Neben Erhebung der Sprachentwicklung geben verschiedene Hörtests Hinweise auf das Hörvermögen von Kleinkindern. Bei älteren, kooperativen Kindern lässt sich wie bei Erwachsenen der Schwergrad der Hörstörung mittels **Tonaudiometrie** bestimmen. Je nach Hörschwelle werden geringgradige (Hörverlust bis 40 dB), mittelgradige (bis 70 dB), hochgradige (bis 90 dB) und an Taubheit grenzende Schwerhörigkeit (über 90 dB) unterschieden.

Bei Kleinkindern können lediglich Verhaltensmessungen im Freifeld erfolgen, deren Schwellen jedoch stark von Alter und Konzentration des Kindes abhängen.

Störungen des Schallleitungsapparates werden mit Hilfe der **Impedanzaudiometrie** objektiviert.

Die Messung der **otoakustischen Emissionen (OAE)** hilft bei der orientierenden Ermittlung der Hörschwelle, da keine Mitarbeit des Kindes erforderlich ist. **TEOAE** sind bis zu einer Schwelle von 20 dB, DPOAE von 40 dB nachweisbar.

Entsprechend der Nachweisbarkeit dieser beiden Formen von evozierten Schallemissionen können Rückschlüsse auf die Hörschwelle gezogen werden.

Mit der **objektiven Hirnstammaudiometrie (BERA)** können Schäden präzise lokalisiert und ihr Ausmaß definiert werden. Diese Untersuchung ist nicht schmerzhaft und sehr gut geeignet, die Hörschwelle bei Kleinkindern zu bestimmen. Die Messung der durch die funktionsfähigen äußeren Haarzellen erzeugten Emissionen und der elektrischen Reaktions-Audiometrie bedarf jedoch einer ruhigen Körperhaltung, so dass diese Untersuchungen bei Kleinkindern oft postprandial im Schlaf, nach Gabe von Melatonin oder in Ausnahmefällen unter Vollnarkose durchgeführt werden.

Normale otoakustische Emissionen beim Hörscreening zeigen eine normale Funktion des cochleären Verstärkers an. In Einzelfällen kann jedoch eine Funktionsstörung in der afferenten Synapse und dem nachgeschalteten afferenten Nervenfaser vorliegen. Man spricht von einer **Synapto- bzw Neuropathie**. In diesem Fall lassen sich regelrechte otoakustische Emissionen ableiten, nur die Hirnstammaudiometrie weist auf die Hörstörung hin.

Mittels **Kernspintomographie** (MRT) und/oder **Computertomographie** (CT) werden präoperativ insbesondere die flüssigkeitsgefüllte Hörschnecke und Integrität des Hörnervens nachgewiesen.

Anatomische Veränderungen oder eine fehlentwickelte Cochlea wie z.B. die Mondini-Malformation können die Implantation erschweren oder gar unmöglich machen.

Bei einer verknöcherten Cochlea, wie sie beispielsweise bei einer Meningitis auftreten kann, ist eine Insertion nicht mehr möglich. Unter klinischen und medicolegalen Aspekten ist es daher wichtig, Kinder frühzeitig und ggf. regelmäßig mittels MRT zu untersuchen. Bei ersten Zeichen einer Fibrosierung oder Ossifikation (meist in den Bogengängen beginnend) ist eine umgehende Implantation ertaubter Kinder durchzuführen.

Eine sklerosierte Cochlea macht eine Implantation unmöglich.

Die präoperative elektrische Reizung des Hörnerven mittels einer in den Gehörgang eingebrachten, oder auf das Promontorium gelegten Elektrode zu Testung der Auslösbarkeit eines Höreindrucks kann bei Erwachsenen wichtige Rückschlüsse auf die Funktionalität des Hörnerven geben. Diese Untersuchung eignet sich jedoch aufgrund der fehlenden Mitarbeit und Invasivität nicht zur Untersuchung von Kindern.

Die Versorgung mit einem Cochlea-Implantat

Wird bei Kindern beim Screening und der anschließenden Konfirmationsdiagnostik eine relevante Innenohrstörung festgestellt ist zunächst eine Versorgung mit konventionellen Hörgeräten über einen Zeitraum von sechs Monaten durchzuführen. Dies ist auch der Fall, wenn bei hochgradiger Schwerhörigkeit vermutlich eine Cochlea-Implantation anzustreben ist. Während dieser Hörgerätetestphase sind engmaschige pädaudiologische Untersuchungen, logopädische Behandlungen und Frühförde-

rungen durchzuführen. Sollte durch die objektive Audiometrie eine hochgradige oder an Taubheit grenzende Schwerhörigkeit bestätigt werden oder keine angemessene Sprachentwicklung feststellbar sein, ist eine Cochlea-Implantation indiziert.

***Funktionsweise des Cochlea-Implantates**:*

Cochlea-Implantate sind Neuroprothesen, welche die Innenohrfunktion übernehmen. Schallwellen werden von einem Mikrofon empfangen und im Sprachprozessor, welcher hinter dem Ohr getragen wird, in elektrische Signale umgewandelt. Diese werden an eine magnetische Spule weitergeleitet und durch die Haut zum darunterliegenden Implantat mittels Induktion übertragen. Das übermittelte Pulsmuster wird vom Implantat entschlüsselt und an die in der Cochlea liegenden Elektroden weitergeleitet. Dieses Elektrodenbündel stimuliert tonotop den zentral im Modiolus liegenden Hörnerv. Hörnervenstimulationen durch basal gelegene Elektroden erzeugen Töne hoher Frequenz, Reizung apikaler Hörnerven-abschnitte vermittelt Töne tiefer Frequenz. Die ausgelösten Aktionspotentiale werden daraufhin wie bei Normalhörenden an den auditiven Cortex weitergeleitet. Mit Hilfe des Cochlea-Implantates können somit Hörempfindungen verschiedener Frequenzen auch bei hochgradig schwerhörigen oder tauben Menschen erzeugt werden.

***Die Operation**:*

Die Operation entspricht in ihren Grundzügen der seit mehreren Dekaden eingeführten und bewährten Mittelohrchirurgie. Bei der Operation, welche in Vollnarkose durchgeführt wird, muss zum einem die Elektrode in die Hörschnecke eingeführt werden und zum anderen der Empfänger hinter dem

Ohr in der Schädelkalotte fixiert werden. Als Zugangsweg zur Cochlea hat sich die Mastoidektomie und posteriore Tympanotomie zwischen Nervus facialis und Chorda tympani bewährt. Unter dem Operationsmikroskop wird der Warzenfortsatz unter Schonung des Nervus facialis, Sinus sigmoideus und der Bogengänge ausgebohrt. Ein Facialis-monitoring bietet eine zusätzliche Überwachung und hilft, insbesondere bei anatomischen Fehlbildungen den Gesichtsnerv zuverlässig zu schonen. Nach Gewinnung des Einblicks in die Pauke auf die Vorwölbung der basalen Schneckenwindung erfolgt entweder die Eröffnung der Schnecke über eine Cochleostomie oder die direkte Einführung der Elektrode über die Membran des runden Fensters. Letztere Operationstechnik wird vor allem bei vorhandenem und zu erhaltenem Restgehör favorisiert (soft-surgery). Nur wenn die Elektrode richtig in der Hörschnecke platziert wird, kann der Hörnerv gereizt werden und eine Hörempfindung ausgelöst werden. Die korrekte Funktion und Lage des Implantates wird bei uns bereits intraoperativ gesichert. Die Lagekontrolle erfolgt durch ein intraoperatives CT/DVT. Zur Funktionsüberprüfung können intraoperativ die Hörnervenantworten und Stapediusreflexe gemessen werden.

***Rehabilitation nach erfolgter Operation**:*

Nach Abschluss der Wundheilung kann vier bis sechs Wochen postoperativ die Sprachprozessor-Erstanpassung erfolgen. Die Aktivierung und stetige Optimierung des CI-Systems wird von einer konsequenten Hörrehabilitation begleitet. Die Anpassung des CI-Sprachprozessors bei Kleinkindern stellt besondere Anforderungen, da die Einstellung an Hand von Verhaltensreaktionen erfolgen muss. Bei Kleinkindern wird meist

mit einer stationären Rehabilitation begonnen, welche von einer lebenslangen letztlich jährlichen ambulanten Therapie gefolgt wird. Neben Anpassungen des CI-Systems finden verschiedene Hör- und Sprachförderungen statt, welche individuell an den Entwicklungsstand und das Interesse des Kindes angepasst werden. Aber auch zu Hause ist eine regelmäßige logopädische Förderung essentiell, um eine bestmögliche Entwicklung des Kindes zu erreichen.

Resultate in der Hör- und Sprachentwicklung

Ein gutes Hör- und Spracheergebnis erzielen vor allem hochgradig schwerhörige oder taube Säuglinge und Kleinkinder, welche vor dem Abschluss der Sprachentwicklung mit einem Cochlea-Implantat versorgt werden. Positiv wirkende Faktoren auf das Sprachverständnis sind nach Untersuchungen von Artières et al. neben der Dauer des CI-Gebrauchs, eine frühe vorherige konventionelle Hörgeräteversorgung sowie frühe Cochlea-Implantation (1). Jedes Kind mit der Verdachtsdiagnose einer hochgradigen Innenohrschwerhörigkeit oder Taubheit sollte somit unmittelbar nach Diagnosestellung mit konventionellen Hörgeräten versorgt werden auch wenn eine Cochlea-Implantation wahrscheinlich erforderlich sein wird. Die Implantation sollte optimalerweise im ersten und spätestens mit dem Ende des zweiten Lebensjahr erfolgen. Vlastarakos et al. (6) zeigten in einer Metaanalyse mit 125 Kindern, dass die vor dem 12. Lebensmonat Implantierten bessere Fortschritte in der Hörentwicklung zeigten als die im 2. Lebensjahr implantierten Kinder. Ist die sensible Phase der Hörbahnreifung und Sprachentwicklung verstrichen, bleiben die Kinder selbst bei intensiver Betreuung in Ihrer sprachlichen und auch schulischen Entwick-

lung zurück. Insbesondere das frühkindliche Gehirn verfügt über die notwendige Plastizität und Lernfähigkeit. Diese sensible Phase sollte nicht ungenutzt bleiben. Verschiedene Experten empfehlen daher eine Implantation vor der Vollendung des ersten Lebensjahres. Duchesne et al (3) zeigten, dass die Sprachentwicklung von zwischen dem 12. und 24. Monat implantierten Kindern im Durchschnitt mit derer Normalhörender vergleichbar ist. Dies unterstreicht auch eine Zwillingsstudie von Ruggirello und Mayer (5), welche die Sprachentwicklung eines im Alter von einem Jahr beidseits implantierten Kindes mit der des normalhörenden Geschwisterkindes verglich. Ein Jahr nach Implantation hatten beide Kinder einen vergleichbaren Sprachstatus erreicht. Bei Kindern ist inzwischen die bilaterale Versorgung zum Standard geworden, da hierdurch ein Richtungshören und besseres Sprachverständnis im Störgeräusch erzielt werden kann. Insbesondere in geräuschvoller Umgebung, wie sie beispielsweise in einem Klassenraum herrscht, sind Kinder auf das beidseitige Hören angewiesen. Neben einer frühzeitigen beidseitigen Implantation ist der Hör- und Lernerfolg nach Implantation maßgeblich vom Engagement der Eltern und Therapeuten abhängig. Nur ein individuell auf die Bedürfnisse des Kindes abgestimmtes Rehabilitationskonzept und tägliches Üben kann eine bestmögliche sprachliche und psychosoziale Entwicklung ermöglichen. Venail et al (5) untersuchten den akademischen Werdegang von 100 prälingual ertaubten und vor dem 6. Lebensjahr implantierten Kindern, welche keine weiteren Behinderungen aufwiesen. Im Alter von 8-11 Jahren besuchten 83% der Kinder und im Alter von 12-15 67% der Kinder die Regelschule. Die Cochlea-Implantation eröffnet somit hochgradig-schwerhörigen oder tauben Kindern die Möglichkeit auf

eine soziale und berufliche Entwicklung vergleichbar mit derer der normalhörenden Bevölkerung. Weiterhin sind im Vergleich zu Nicht-Implantierten vermehrte verbale Kommunikation, geringere Hyperaktivität und vermehrte Sozialkontakte feststellbar. In einer Studie von Huttunen et al (4) wurden fünf Jahre nach Implantation 2/3 der Kinder ähnlich unabhängig wie die gleichaltrigen Normalhörenden eingeschätzt.

Zusammenfassung

Die Cochlea-Implantation stellt sowohl bei Kinder als auch Erwachsenen eine Möglichkeit der Hörrehabilitation bei hochgradiger Schwerhörigkeit oder Taubheit dar.

Taub geborenen Kindern kann durch eine frühzeitige Implantation eine altersentsprechende Hör- und Sprachentwicklung ermöglicht werden. Von entscheidender Bedeutung ist eine frühzeitige Diagnosestellung, welche durch Einführung des Neugeborenenscreenings in Deutschland sichergestellt wurde.

Die Entscheidung zur Implantation wird mit den Eltern unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren wie Hörvermögen, Sprachentwicklung sowie individueller Bedingungen im Sinne einer bestmöglichen Entwicklung des Kindes getroffen.

So kann durch die Cochlea-Implantation auch taub geborenen Kindern der Besuch einer Regelschule und ein beruflicher Werdegang vergleichbar mit Normalhörenden ermöglicht werden.

Literatur

(1) Artieres, F., et al., Impact of early cochlear implantation on the linguistic development of the deaf child. Otol Neurotol, 2009. 30(6): p. 736-742

(2) Chilosi, A.M., et al., Neurodevelopmental disorders in children with severe to profound sensorineural hearing loss: a clinical study. Dev Med Child Neruol, 2010

(3) Duchesne, L., A. Sutton and F. Bergeron, Language achievement in children who reveived cochlear implants between 1 and 2 years of age: a group trends and individual patterns. J Deaf Stud Deaf Educ. 2009. 14(4): p. 465-85

(4) Huttunen, K., et al., Parents´ views yearso the quality of life of their children 2-3 years after cochlear implantation. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2009. 73(12): p. 1786-94

(5) Ruggirello, C. and C. Mayer. Language development in a hearing and a deaf twin with simultaneous bilateral cochlear implants. J Deaf Stud Deaf Educ, 2010. 15 (3): p. 274-86

(6) Vlastarakos, P.V., et al.; Cochlear implantation under the first year of age – the outcomes. A critical systematic review and meta-analysis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2010. 74(2): p. 119-26

Depressive Störungen bei Kindern, Jugendlichen und Eltern

Alexander von Gontard
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg

Depressive Störungen sind häufige Störungen während des gesamten Lebens. Nach allgemeinen Definitionen sollen Besonderheiten der depressiven Störungen im Vorschulalter, im Jugendalter und bei Eltern dargestellt werden.

Definitionen

Nach der ICD-10 werden depressive Störungen deskriptiv, phänomenologisch in leichte, mittelschwere, schwere Episoden und in rezidivierende depressive Episoden eingeteilt (1). Die Einteilung nach DSM-IV ist sehr ähnlich, man spricht nach DSM-IV von einer „Major depressive disorder" (2). Typische Leitsymptome sind gedrückte Stimmung, Interessensverlust, Freudlosigkeit und Antriebsverminderung. Zusätzlich sind oft Konzentration, Aufmerksamkeit, Selbstwertgefühl und –vertrauen vermindert. Weitere Symptome umfassen Gefühle von Wertlosigkeit, pessimistische Zukunftsgedanken, Schlaf- und Appetitstörungen, sowie Suizidgedanken. Das Erkennen der Suizidalität und der Schutz der Jugendlichen ist eines der wichtigsten diagnostischen psychiatrischen Aufgaben bei Jugendlichen mit schweren depressiven Episoden.

Depressive Störungen im Vorschulalter

Was versteht man unter Vorschulalter?

Im der deutschen Sprachbereich wird traditionell unterscheiden zwischen dem Neugeborenalter (1-4 Wochen), dem Säuglingsalter (1-12 Monaten) und der entwicklungspsychologisch riesigen Altersspanne zwischen 1 und 5 Jahren, dem Kleinkindalter. Sehr viel differenzierter und sinnvoller unter-teilt man im angelsächsischem Sprachbereich zwischen „Infants" (ca. 0 -18 Monate), „Toddlers" (ca. 18 Monate - 3 Jahre) und „Preschoolers" (ca. 4 - 5 Jahre). Da zu jedem Altersabschnitt auch typische entwicklungspsychopathologische Auffälligkeiten auf-treten können, sind in den letzten Jahren auch Handbücher zu diesen Altersabschnitten erschienen (3,4).

Im deutschsprachigen Bereich wurden die neuen Entwicklungen der Säuglings- und Kleinkindpsychiatrie, d.h. der gesamten Vorschulpsychiatrie, von vonGontard (5) zusammengestellt.

Dabei gibt es manche Störungen gar nicht in diesem Altersabschnitt. Zu diesen zählen: Schizophrene Psychosen, klassische bipolare Störungen, Agoraphobie, Panikstörungen, Anorexia nervosa, Bulimia nervosa und Persönlichkeitsstörungen.

Die diagnostische Validität wurde für folgende Störungen nachgewiesen:

HKS/ADHS, Störung des Sozialverhaltens mit oppositionellem Verhalten (ODD), Ausscheidungsstörungen, Posttraumatische Belastungsstörungen, Bindungsstörungen, Depressive Störungen, Angststörungen, Anpassungsstörungen, Regulations-, Fütter- und Schlafstörungen (5).

Prävalenz von depressiven Störungen bei Vorschulkindern

Es gibt nur wenige Studien zu depressiven Störungen bei jungen Kindern, obwohl introversive Störungen (10,5 % bis 14,9 %) genauso häufig wie externalisierende (9,0 % bis 14,9 %) (6) und die Diagnose sicher ab Alter von drei Jahren gestellt werden kann. Zudem zeigt sie sich mit typischer Symptomatik, obwohl die DSM-IV (und ICD-10) Kriterien nur eine geringe Sensitivität zeigen: 76% der Vorschulkinder mit depressiven Störungen werden nach traditionellen DSM-IV Kriterien nicht erfasst (7,8). Deshalb wurden neue, für das Alter definierte Kriterien erstellt und überprüft (9,10). Dabei wurde das Kriterium der Dauer verändert: Symptome müssen über den größten Teil des Tages, an über der Hälfte der Tage in zwei Wochen auftreten; Beschäftigung mit dem Tod erfolgt bei jungen Kindern nicht in Gedanken, sondern im Spiel; und Anhedonie (keine Freude bei Aktivitäten und Spiel) ist das wichtigstes Symptom.

Die Prävalenz ist hoch. In einer Studie von 2-5jährigen Kinder (n=307) mit einem strukturiertes Interview (PAPA) betrugt die Gesamtprävalenz 2,1 %; 1,4 % hatten eine Major Depression, 0,7% eine Minor Depression und 0,6 % eine Dysthymie. Es fand sich eine Zunahme mit Alter: 0,3 % der 2Jährigen waren betroffen und 3,0 % der 5jährigen. Das Geschlechtsverhältnis war gleich (6).

In der Schuleingangsuntersuchung im Landkreis St. Wendel wurden 647 Kinder mit einem mittleren Alter von 6,17 Jahren eingeschlossen. Es waren 52,7% Jungen und 47,3%Mädchen. Nach der Preschool Feelings Checklist hatten 6,5% der Jungen und 4,3% der Mädchen klinisch relevante Depressionsscores

(11). Depressive Symptome waren häufiger bei Kindern mit anderen Verhaltensauffälligkeiten, Sprach- und Sprechstörungen, motorische Auffälligkeiten, sonderpädagogischem Förderbedarf und Trennung der Eltern (11).

Diagnostik

Zur Diagnostik wird die allgemeine kinderpsychiatrische Diagnostik, Fragebogen wie die Preschool Feelings Checklist, strukturierte Interviews und eine Beobachtung des Spielverhaltens (in unstrukturierten oder vorgegebenen Spielsituationen) eingesetzt. Dagegen sind Kinder als Informanten unzuverlässig: Kinder können nur die zentrale Symptome der Depression benennen: „Ich weine viel", „ich bin ein unglückliches Kind", „ich bin ein fröhliches Kind" angeben. Dagegen fand sich kein Zusammenhang mit komplexeren und abstrakteren Symptomen und Konstrukten der Depression (12,13,14,15).

Zwei Symptome sind bei der Depression im Vorschulalter besonders bedeutsam:

- die **Anhedonie** als spezifischstes Symptom, vor allen von schweren Formen der Depression. Dies kann als Screeningsymptom gelten.
- **Traurigkeit/ Irritabilität** ist das sensibelstes Symptom, das sich bei 98 % aller Kinder mit Depression findet (8,14,16).

Symptomatik

Weitere Hauptsymptome sind: Scham, Schuldgefühle, keine Energie, Fatigue, Aktivitätsänderung, Schwierigkeiten beim Denken/ Konzentration, Gewicht/Appetitprobleme, Schlafprobleme und Themen von Tod im Spiel oder in Worten. Assoziierte

Symptome umfassen: Heulen/Weinen, aggressives Spiel, trauriges, beängstigendes Spiel, Unterreaktivität, somatische Beschwerden, fehlende Begeisterung, Rückzug, Angst von Hause wegzugehen. Jungen mehr Wut und weniger Traurigkeit als Mädchen (16,17,18,19).

Typisch ist die hohe Rate von externalisierenden Störungen. Bei 174 3-5jährigen Kindern hatten: 42% eine ADHS, 62 % eine ODD, 41 % eine ADHS plus ODD und 28 % Angststörungen. Bei einer Komorbidität von Depression und externalisierenden Störung (ADHS und/ oder ODD) waren erstaunlicher Weise Spiel und Funktionsfähigkeit deutlich besser als Kinder nur mit einer depressiven Störung. Dies bedeutet, dass eine zusätzliche externalisierende Störung einen protektiven Faktor darstellt (8,14)

Depression ist bei Vorschulkindern keine vorübergehende Störung: ein chronischer Verlauf oder Rückfälle sind typisch. In einer Studie von 305 Kindern im Alter von 3-6 Jahren hatten75 Kinder eine Major Depression (MDD). Die Rate von MDD betrug nach 6 Monaten 64%, nach 12 Monaten 34%, nach 18 Monaten 41% und nach 24 Monaten 40%: Insgesamt war das Odds ratio für eine MDD nach 2 Jahren 11.3 fach höher (20).

Ätiologie

Die wichtigsten atiologische Faktoren sind: Genetische, biologische, anlagebedingte Faktoren; familiäre Belastung für bipolare Störungen und Suizidversuche, belastende Lebensereignisse und Erfahrungen in der Interaktion mit Bezugspersonen. Ein besonderer Risikofaktor ist die mütterliche Depressivität, die mit weniger positiven, aber mehr negativen Affekten und Interaktionen assoziiert ist (16).

In einer ersten fMRI Studie wurden 11 Kinder mit depressiver Störung (Alter 4.5 Jahre) untersucht. Es fand sich ein Zusammenhang mit Schwere der Depression und Aktivität der rechten Amygdala (fMRI) wenn Kinder Bilder mit negativem Affektausdruck betrachteten (21).

Auch zeigten sich Funktionsänderungen der HPA-Achse. Es wurden 174 Kinder im Alter von 2-5 Jahre untersucht und in 3 Gruppen eingeteilt: Kinder mit Depression, mit anderen psychische Störungen und ohne Störungen. Speichelcortisol wurde vor und nach Stressoren bestimmt (Trennung von Eltern, frustrierendes Spielen). Dabei zeigten Kinder mit Depression einen zunehmende Cortisolanstieg nach allen Stressoren (22).

Depressive Störungen im Jugendalter

Depressive Störungen führen zu erheblichen Beeinträchtigungen im Alltag von Jugendlichen, werden aber häufig übersehen. Die Prävalenz der Depression ist bei Kindern mit 2,8 % geringer als bei Jugendlichen mit 5,6 %. Die lebenslange Prävalenz beträgt 10-20 %. Das Geschlechtsverhältnis beträgt 1:1 Kindern, während bei Jugendlichen das weibliche Geschlecht überwiegt (im Verhältnis von 2:1) (23). Bis vor kurzem galt, dass sowohl Essstörungen, wie auch depressive Störungen zunehmen. Eine genaue Metaanalyse von 26 epidemiologischen Studien aus den Jahren 1965 bis 1996, die die Diagnose Depression mit einem strukturierten Interview erhoben haben, konnte zeigen, dass dies nicht der Fall ist. Die Prävalenz ist zwar hoch, hat aber in den letzten Jahrzehnten nicht zugenommen (23).

Symptomatik: Depressive Störungen können bei Jugendlichen langfristige Komplikationen und Folgen nach sich ziehen.

Zu diesen gehören eine Beeinträchtigung der emotionalen, kognitiven und sozialen Entwicklung, Suizidalität, Substanzmissbrauch, körperliche Erkrankungen, negative Lebensereignisse, verminderte Schulleistungen und eine Chronifizierung bis ins Erwachsenenalter.

Die Relevanz der Suizidalität wurde in einer amerikanischen epidemiologischen Studie von 1420 Jugendlichen (Great Smoky Mountains Study) untersucht (24). Suizidalität umfasste Suizidgedanken, -planungen und –handlungen. Wenn eine depressive Störung vorlag, war die Suizidalität um Faktor 22 erhöht. Ein noch höheres Risiko fand sich bei Komorbidität von depressiver Störung mit generalisierter Angststörung oder Störung des Sozialverhaltens mit oppositionellem Verhalten.

Komorbide Störungen sind sehr häufig und sehr typisch bei depressiven Störungen. Insgesamt beträgt die Komorbidität in verschiedenen Studien 20-70% und hat einen direkten Einfluss auf Rückfälle, Dauer und Schweregrad der Episode.

Eine der wichtigsten Studien zur Depression ist die die große, multizentrische TADS Studie (The treatment for adolescents with depression study). Es wurden 437 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit einer depressiven Störung eingeschlossen. Dabei zeigte sich eine hohe Rate nicht nur von komorbiden internalisierenden Störungen, sondern auch von externalisierenden Störungen (25). Speziell hatten 15,3% eine generalisierte Angststörung, 13,7% ein ADHS, 13,2% eine Störung des Sozialverhaltens mit oppositionellem Verhalten, 10,7% eine Emotionale Störung mit sozialen Ängsten und 10,5% eine Dysthymie.

Therapie

Wegen diesen schweren negativen Auswirkungen ist eine frühe Diagnostik entscheidend, damit eine rasche und wirksame Behandlung eingeleitet werden kann. Denn, das zeigen neuere Metaanalysen, die Therapie depressiver Störungen ist effektiv.

Die beiden wichtigsten therapeutischen Zugänge sind Psychotherapie und Pharmakotherapie.

Allgemein werden verschiedene psychotherapeutische Verfahren bei depressiven Störungen angewendet, u.a. kognitive Verhaltenstherapie, soziales Kompetenztraining, interpersonelle Psychotherapien, analytische und tiefenpsychologisch-fundierte Therapien, personenzentrierte Therapien und familientherapeutische Interventionen. Doch ist Psychotherapie wirksam?

Allgemein besteht kein Zweifel, dass **Psychotherapie** bei Kindern und Jugendlichen wirksam ist. In ihrer klassischen, viel zitierten Metaanalyse konnten Weisz et al. schon 1995 (26) zeigen, dass Psychotherapie wirkt: Die gewichteten Effektstärken betrugen 0.54 für die verhaltenstherapeutischen, 0.30 für die nicht-verhaltenstherapeutischen Verfahren. In einer späteren Metaanalyse von 35 Studien zur Depressionsbehandlung fanden Weisz et al. (27), dass kognitive Verhaltenstherapie nicht wirksamer war als (Effektstärke 0,35) als nichtverhaltenstherapeutische Verfahren (0, 47).

Speziell zur Depression, konnte in einer systematischen Übersicht von 27 randomisiert-kontrollierten Studien mit 1744 Kindern und Jugendlichen (28) gezeigt werden, dass Psychotherapie signifikant wirksam ist am Ende der Therapie. Das relative Risiko betrug 1,39 gegenüber Kontrollen. Die besten

Erfolge fanden sich bei der kognitiven Verhaltenstherapie (RR 1,38) und der interpersonellen Psychotherapie (RR1,68). Allerdings war der Therapieeffekt nicht mehr signifikant 6 Monaten nach Therapieende. Dies bedeutet, dass nach Ende der Therapie weitere Termine und eine Nachbetreuung erfolgen sollten, um Rückfälle zu vermeiden und die erzielten Effekte aufrecht zu halten.

Bei der **Pharmakotherapie** stehen die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) an erster Stelle. Nach einem Cochrane Review von 12 randomisiert-kontrollierten Studien zur Pharmakotherapie mit Antidepressiva (SSRI), sprechen Kinder und Jugendliche zwar eindeutig an (relatives Risiko 1,28), aber nur für **Fluoxetin** konnte bisher eine antidepressive Wirkung in 3 Studien nachgewiesen werden (RR 1,80) (29).

Nach diesen Ergebnissen liegt die Frage nahe, ob nicht die Kombination von Psycho- und Pharmakotherapie nicht wirksamer sein könnte als eine der Therapieformen alleine. In der oben erwähnten TADS-Studie von 327 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Major Depression (DSM-IV) wurde Fluoxetin, kognitive Verhaltenstherapie und die Kombination miteinander verglichen (30). Alle drei Arme waren nach 36 Wochen ähnlich wirksam: 81% sprachen jeweils auf Fluoxetin oder Psychotherapie an, 86% auf die Kombination. Die größten Unterschiede fanden sich am Anfang der Therapie: nach 12 Wochen hatten 48% auf Psychotherapie, 62% auf Fluoxetin, aber 73% auf die Kombination angesprochen.

In anderen Worten: *die kombinierte Therapie mit Psychotherapie und Pharmakotherapie erwies sich vor allem in der Anfangsphase der Behandlung als am wirksamsten* (30).

Jugendlichen wird sehr viel rascher geholfen, aus der quälenden und bedrohlichen depressiven Phase zu kommen, wenn sie beides erhalten.

Die allgemeinen Nebenwirkungen der SSRIs umfassen: Diarrhö, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Tremor, Unruhe, Suizidgedanken und –handlungen.

Die TADS-Studie konnte auch wichtige Daten zu der Gefahr der Suizidalität unter Medikation liefern. Suizidalität (suicidal events) traten bei 14,7% unter Fluoxetin, bei 8,4% unter der Kombination und bei 6,3% unter Psychotherapie auf. Diese Ergebnisse zeigen, dass Suizidgedanken zum Störungsbild der Depression gehört – selbst unter „reiner" Psychotherapie sind sie nicht zu vermeiden. Wenn allerdings die Pharmakotherapie von einer Psychotherapie begleitet wird, sind Suizidgedanken sehr viel seltener (30).

In einer Metaanalyse von 27 RCT-Studien mit SSRIs bei Patienten unter 19 Jahren (nicht nur mit depressiven Störungen) war die Suizidalitätsrate erhöht (31). Das relative Risiko war jedoch nur1,6 fach höher. Allerdings wurde kein Suizid vollzogen.

Die Autoren folgern, dass die positive Wirkung der Pharmakotherapie eindeutig gegenüber möglichen Gefahren überwiegt: "Benefits of antidepressant medication appear to be much greater than risks from suicidal ideation/suicidal attempts…"

Empfehlungen („Practice Parameter")

Empfehlungen zur Therapie depressiver Störungen wurden von der amerikanischen kinder- und jugendpsychiatrischen Vereinigung wurden als „Practice Parameter" veröffentlicht, die – wie der Name es andeutet – einen engen Praxisbezug aufweisen

und im Alltag gut umgesetzt werden können (32). Die Empfehlungen umfassen:

1-Eine vertrauliche Beziehung sollte aufgebaut werden.

2-Alle kinderpsychiatrischen Patienten sollten auf das Vorliegen einer depressiven Störung gescreent werden.

3-Bei positiven Screening für eine depressive Störung sollte eine komplette kinderpsychiatrische Diagnostik erfolgen.

4-In jedem Fall muss abgeklärt werden, ob eine Suizidalität vorliegt.

5-Negative Lebensereignisse, das soziale Umfeld und familiäre Belastungen sollten erfasst werden.

6- Die Therapie umfasst immer eine akute Phase mit dem Ziel der Remission und eine Konsolidierungsphase mit dem Ziel der Stabilisierung. Falls erforderlich folgt dann die Erhaltungsphase mit dem Ziel, Rückfälle zu vermeiden.

7- Therapeutisch gehört zu jeder Therapiephase: Psychoedukation, stützende Psychotherapie und die Einbeziehung von Familie und Schule.

8- Bei leichten Episoden sind stützende Maßnahmen (wie unter beschrieben) ausreichend

9- Bei fehlendem Ansprechen oder bei schweren/komplizierten Formen sollte eine Psychotherapie und/oder Pharmakotherapie angeboten werden

• Bei den psychotherapeutischen Verfahren liegt eine eindeutige Evidenz für CBT (kognitive Verhaltenstherapie) und IPT (interpersonelle Therapie) vor. Bisher ungenügend untersucht und deshalb mit geringerem Evidenzgrad sind psychodynamische und Familien-bezogene Therapien.
• Die Pharmakotherapie sollte mit SSRI's erfolgen, die sich in randomisiert kontrollierten Studien als wirksam erwiesen haben, Nur Fluoxetin ist für den Kinder- und Jugendbereich zugelassen. Trizyklische Antidepressiva nicht empfohlen wegen mangelnder Wirksamkeit und höherer Nebenwirkungsrate. Andere Medikamente waren z. T. wirksam, zeigten jedoch in wenigen

randomisiert-kontrollierten Studien eine Placeboresponse, so dass weiterer Forschungsbedarf besteht.

10-Zur Konsolidierung und Rückfallprävention ist eine Erhaltungstherapie von 6 bis 12 Monaten empfohlen.

11-Manche Kinder und Jugendliche brauchen eine längere Erhaltungsphase von mehr als 12 Monaten. Hinweise für eine längere Therapie ergeben sich aus dem Verlauf, u. a. durch eine langsame Remission und durch häufige und schwere depressive Episoden.

12-Spezielle Therapien sind erforderlich bei Patienten mit Psycho-sen, saisonaler Depression und bipolarer Störung.

13-Komorbide Störungen, vor allem Angststörungen, müssen unbedingt behandelt werden.

14- In allen Phasen der Therapie ist genügend Zeit erforderlich, um klinische Symptome, Umweltfaktoren und Medikamentennebenwirkungen zu erfassen.

15- In allen Phasen der Therapie sollte bei fehlendem Ansprechen dringend mögliche Faktoren und Gründe erfasst werden

16- Prävention: Spezielle Risikofaktoren für Depression sollten beachtet und im Sinne der Prävention interveniert werden. Ein Risikofaktor ist das Vorliegen einer depressiven Störung bei der Mutter. Eine Dysthymie (als Vorläufer der Depression) und Angststörungen können das Auftreten der Depression begün-stigen. Negative Umweltfaktoren sollten beachtet werden. Eine frühe Erkennung z. B. durch Lehrer sollte erfolgen.

Depressive Störungen bei Eltern

Elterliche Depression ist mit schweren Interaktions-störun-gen und langfristigen Entwicklungsrisiken für Kinder assoziiert.

Beziehungsstörungen

Ausgeprägte interaktive Störungen werden als Beziehungsstörungen bezeichnet und nach dem Klassifikationssystem Zero-To-Three (2.Achse) klassifiziert (33). Sie werden diagnostiziert für jeweilige Dyaden

Es werden dabei beurteilt: Qualität des interaktiven Verhaltens; der affektive Ton; und die psychische Involvierung (33).

Folgende Beziehungsstörungen können unterschieden werden: Überinvolviert, unterinvolviert, ängstlich/angespannt, ärgerlich/ablehnend, verbal misshandelnd, körperlich misshandelnd und sexuell missbrauchend.

In der hervorragenden epidemiologischen Studie von Skovgaard (34) lagen bei 8,5 % der Eltern-Kind-Paare Beziehungsstörungen vor, am häufigsten unterinvolvierte Störungen mit 5,2 %, gefolgt von gemischten, ängstlich-gespannten und zornig-feindseligen Beziehungsstörungen.

Die dänische Studie (34) konnte weiterhin zeigen, dass es einen engen Zusammenhang zwischen psychischen Störungen des Kindes und Beziehungsstörungen gibt. Wenn eine Beziehungsstörung vorliegt, steigt die Wahrscheinlichkeit (Odds ratio) für irgendeine Störung nach ICD-10 um 10,6fach an. Besonders starke Einfluss haben Beziehungsstörungen auf Störungen Emotio-nen/Sozialverhalten (Odds ratio 14,5fach höher) und auf Regula-tionsstörungen (Odds ratio 6,3fach höher).

Zusammengefasst zeigen 8,5 % der Eltern-Kind Paare Beziehungsstörungen.

Am häufigsten ist die unterinvolvierte Störung bei 5,2 %. Die Symptome sprechen für eine schwere Störung der Interaktion und mangelnder emotionaler Versorgung. Ein Risiko für eine unter-involvierte Beziehungsstörungen sind eigene elterliche Störungen, wie z.B. depressive Störungen.

Postpartale Depression – Symptome und Folgen

Bei der postpartalen Depression handelt es sich um die häufigste psychische Störung bei Müttern. Ca. 10-15 % aller Mütter sind in den ersten drei Monaten nach Geburt betroffen. 10 % zeigen noch leichte depressive Symptome nach einem Jahr. 40-50 % der depressiven Störungen werden nicht erkannt (35).

Die postpartale Depression muss vom "Baby blues" abgegrenzt werden, der typischer Weise am 2. bis 5. Tag nach Geburt auftritt mit Symptomen der Erschöpfung, Weinen, Traurigkeit, Stimmungslabilität, Ängstlichkeit und Irritierbarkeit. Der Baby Blues bildet sich spontan zurück, die Prävalenz beträgt 50 %. Sehr viel seltener sind die postpartalen Psychosen mit einer Prävalenz von 1-2/1000.

Ohne Zweifel ist die mütterliche Depression ein gravierender Risikofaktor für die weitere kindliche Entwicklung. Mütter stillen häufiger ab, klagen öfters über exzessives Schreien und zeigen häufiger Schwierigkeiten in der frühen Beziehungsgestaltung. Sie verhalten sich entweder unterinvolviert wie oben ausführlich dargestellt oder intrusiv (35). Langfristig tragen Kinder depressiver Mütter (depressive Störungen allgemein – nicht nur der postpartalen Periode) ein 2-5fach erhöhtes Risiko

für psychische Störung (bei 44 %-77 %) und haben häufiger kognitive Defizite (36).

Diese Zusammenhänge wurden durch neuere epidemiologische Studien untermauert. In der Early Childhood Longitudinal Study wurden im Alter von 9 Monaten 5089 Familien mit zwei Eltern untersucht (37). Es wurde der Center of Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) Fragebogen mit 12 Items eingesetzt. 14 % der Mütter und 10 % der Väter hatten Depressions- Scores im klinischen Bereich. Dabei zeigten depressive Mütter seltener das empfohlene Fütter- und Schlafverhalten (seltener Stillen, häufiger Flaschenfütterung, seltener Rückenlage). Beide, sowohl depressive Mütter und depressive Väter gestalteten die Interaktionen mit ihren Kindern seltener positiv (Spielen, Singen, Geschichtenerzählen, Vorlesen).

Neu und bisher wenig beachtet sind die Auswirkungen der postpartalen väterlichen Depression. In der großen britischen Alspac-Studie konnten 10975 Väter untersucht werden (38). 3-4 % der Väter hatten klinisch relevante Depressionsscores 8 Wo, 8 Mo, 21 Mo postnatal. Die Risikofaktoren für eine väterliche Depression umfassten: vorherige schwere Depression, pränatale Depression und Angst, niedriger Bildungsstand. Falls Väter 8 Wochen postnatal depressiv waren, zeigten 11,9 % der Kinder im Alter von 7 Jahren psychische Störungen (vs. 6,3 % der Kinder mit nicht depressiven Vätern). Speziell zeigten 6,7 % eine Störung des Sozialverhaltens mit oppositionellem Verhalten (ODD) (vs. 2,9 %).

Postpartale Depression – Screening

Bei der hohen Prävalenz und den nachgewiesenen Folgen für die kindliche Entwicklung wäre es ausgesprochen sinnvoll zu „screenen" ob eine elterliche Depression vorliegt um entsprechende Therapien anzubieten.

Das bekannteste Screening Instrument ist die **Edinburgh Postpartum Depression Scale (EPDS)** mit 10 Items.

Kabir et al. (39) gingen der Fragestellung nach, ob nicht eine noch kürzere Version der EPDS sinnvoll wäre. Dazu füllten 199 14-26-jährige Mütter den Fragebogen innerhalb der ersten 6 Monate nach Geburt aus. Bei 20.6% (39) lag der Depressionsscore im klinischen Bereich. Dabei zeigten 3 Fragen eine besonders hohe Sensitivität – so dass diese 3 Fragen als ultrakurzer Screeningfragebogen geeignet wären (EPDS-3).

Die Fragen des *Edinburgh Postpartum Depression Scale* (EPDS) sind aufgeführt.

Es gibt jeweils 4 ausformulierte Antwortmöglichkeiten (0, 1, 2, 3). Ein Score von >= 10 ist klinisch relevant. Die drei EPDS-3 Fragen sind kursiv markiert. :

1. Ich konnte lachen und das Leben von der sonnigen Seite sehen.
2. Ich konnte mich so richtig auf etwas freuen.
3. *Ich habe mich grundlos schuldig gefühlt, wenn Dinge schief gingen.*
4. *Ich war ängstlich oder besorgt aus nichtigen Gründen.*

5. Ich erschrak leicht oder geriet in Panik aus unerfindlichem Grund.

6. Ich fühlte mich durch verschiedene Umstände überfordert.

7. Ich war so unglücklich, dass ich nur schlecht schlafen konnte.

8. Ich habe mich traurig oder elend gefühlt.

9. Ich war so unglücklich, dass ich weinte.

10. Ich hatte den Gedanken, mir selbst Schaden zuzufügen.

Dubowitz et al. (40) beschrieben ein zweistufiges Screening bei 216 Müttern von Kindern unter 6 Jahre. Zunächst wurde ein allgemeiner Fragebogen zu psychischen Störungen ausgefüllt, der zwei Fragen zur mütterlicher Depression enthielt ("Lately, do you feel down, depressed or hopeless?" und "During the past month, have you felt very little interest or pleasure in the things you used to enjoy?"). Falls eine der Fragen positiv beantwortet wurde, füllten die Mütter einen standardisierten Depressionsfragebogen aus (Beck's Depression Inventory II). Insgesamt zeigten 12 % der Mütter depressive Symptome im klinischen Bereich. 22 % hatten mindestens leichte depressive Symptome. Die zwei Fragen zeigten eine hohe Sensitivität und Spezifizität für das Vorliegen einer depressiven Störung.

Zusammengefasst wäre es gut vertretbar und in der Praxis umsetzbar, wenn diese kurzen Screening Fragen gestellt werden würden. Andererseits ist die Edinburgh Postpartum Depression Scale (EPDS) so kurz, dass dieses etablierte Instrument als Screening Fragebogen an sich empfohlen wird. Diese Arbeiten zeigen eindeutig, dass es möglich ist auch mit wenig Aufwand in

einer Praxis zu erkennen, ob eine depressive Störung bei Eltern vorliegt.

In Kliniken sollte diese Form des Screenings in neonatologischen Abteilungen zur Routine werden.

Behandlung der elterlichen Depression – Auswirkungen auf die Kinder

Bisher war noch nicht geklärt, ob die Behandlung der elterlichen Depression Auswirkungen auf das kindliche Verhalten hat. Insgesamt 10 Studien untersuchten die Frage ob die Behandlung der elterlichen Depression eine Auswirkung auf das kindliche Verhalten hat, wie in der Übersicht von Gunlicks und Weissman (41) zusammengestellt. Es handelte sich dabei um 8 Studien zur mütterliche Depression und 2 Studien über Mütter oder Väter (keine speziell zur väterlichen Depression). Die Studien wiesen ein unterschiedliches Design sein auf. Das Alter der Kinder betrug 0-18 Jahre. Bei älteren Kindern fanden sich deutliche Hinweise auf Besserung des kindlichen Verhaltens durch erfolgreiche Behandlung der elterlichen Depression. Speziell bei der postnatale Depression schien die Behandlung der elterlichen Depression nicht ausreichend zu sein um Bindung, Kognition und Temperament des Kindes zu verbessern. In anderen Worten: weitere Kindbezogene Interventionen sind notwendig.

Zusammengefasst ist die postpartale Depression die häufigste mütterliche Störung mit einer Prävalenz von 10-15 %. Die mütterliche Depression ist mit Beziehungsstörungen assoziiert. Langfristige Folgen für die kindliche Entwicklung sind

typisch. Auch die väterliche Depression erhöht das Risiko für spätere psychische Störungen.

Screening Instrumente (kurze und ultrakurze) stehen zur Verfügung. Während im späteren Alter die Behandlung der elterlichen Depression einen eindeutigen Einfluss auf das kindliche Verhalten hat, scheinen nach der derzeitigen Studienlage bei der postpartalen Depression weitere und umfassendere Interventionen nötig zu sein.

Ausblick

Das Ziel dieser Arbeit war es, einen kurzen Überblick über neue Studien zu depressiven Störungen speziell im Vorschul- und im Jugendalter zu geben und auf die wichtigen Zusammenhänge mit elterlicher Depression hinzuweisen.

Literatur

1. Remschmidt, H., Schmidt, M.H., Poustka, F. (Hrsg.): (2001). Multiaxiales Klassifikationsschema für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters nach ICD-10 der WHO (4. Auflage). Bern, Verlag Hans Huber.

2. American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV). Washington, D.C.,

3. Zeanah, C.H. (Hrsg) (2000). Handbook of Infant Mental Health. (2. ed) New York, Guilford Press

4. Luby JL (Hrsg.) (2006). Handbook of preschool mental health – development, disorders, and treatment. New York/ London, The Gilford Press.

5. von Gontard, A.: Lehrbuch der Säuglings- und Kleinkindpsychiatrie. Stuttgart: Kohlhammer Verlag, 2010

6. Egger, H. L., Angold, A. (2006). Common emotional and behavioral disorders in preschool children. Presentation, nosology and epidemiology. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 47: 313-337.

7. Luby JL, Heffelfinger AK, Mrakotsky C, Hessler MJ, Brown KM, Hildebrand T (2002). Preschool major depressive disorder: preliminary validation for developmentally modified DSM-IV criteria. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 41, 928-937

8. Luby JL, Heffelfinger AK, Mrakotsky C, Brown KM, Hessler MJ, Wallis JM, Spitznagel E (2003). The clinical picture of depression in preschool children. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 42, 340-348

9. RDC-PA (2002). Task force on research diagnostic criteria: infancy and preschool research diagnostic criteria – preschool age. www.infantinstitute.org

10. AACAP (2003). Task force on research diagnostic criteria: infancy and preschool Research diagnostic criteria for infants and preschool children: the process and empirical support. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 42, 1504-1512.

11. Fuhrmann (2011). Depressive Störungen im Vorschulalter. Dissertation, Universität des Saarlandes.

12. Chrisman A, Egger H, Compton SN, Curry J, Goldston DB (2006). Assessment of childhood depression. Child and Adolescent Mental Health 11, 111-116

13. Luby JL, Heffelfinger A, Koenig-McNaught AL, Brown K, Spitznagel E (2004). The preschool feelings checklist: A brief and sensitive screening instrument for depression in young children. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 43, 708-717

14. Luby JL, Sullivan J, Belden A, Stalets M, Blankenship S, Spitznagel E (2006). An observational analysis of behavior in depressed preschoolers: further validation of early-onset depression. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 45, 203-212

15. Luby JL, Belden A, Sullivan J, Spitznagel E (2007). Preschoolers' contribution to their diagnosis of depression and anxiety: uses and limitations of young child self-report of symptoms. Child Psychiatry and Human Development 38, 321-338

16. Luby JL, Belden AC (2006). Mood disorders. In: Luby JL (Hrsg.): Handbook of preschool mental health – development, disorders, and treatment. New York/ London, The Gilford Press; S.: 209-230

17. Luby JL (2009). Early childhood depression. American Journal of Psychiatry 166:974-979.

18. Luby JL, Belden A, Pautsch J, Si X, Spitznagel E (2009). The clinical significance of preschool depression: impairment in functioning and clinical markers of the disorder. Journal of Affective Disorders 112, 111-119.

19. Luby JL, Belden A, Sullivan J, Hayen R, McCadney A, Spitznagel E (2009). Shame and guilt in preschool depression: evidence for elevations in self-conscious emotions in depression as early as age 3. Journal of Child Psychology and Psychiatry 50, 1156-1166.

20. Luby JL, Si X, Belden A, Tandon M, Spitznagel E (2009). Preschool depression – homotypic continuity and course over 24 months. Archives of General Psychiatry 66, 897-905.

21. Gaffey MS, Luby JL, Belden A, Hirshberg JS, Volsh J, Barch DM (2011). Association between depression severity and amygdale reactivity during sad face viewing in dpressed preschoolers: an fMRI study. Journal of Affective Disorders 129, 363-370.

22. Luby JL, Heffelfinger AK, Mrakotsky C, Brown KM, Hessler MJ, Wallis JM, Spitznagel E (2003). Alterations in stress cortisol reactivity in depressed preschoolers relative to psychiatric and no-disorder comparison groups. Archives of General Psychiatry 60, 1248-1255.

23. Costello EJ, Erkanli A, Angold A (2006). Is there an epidemic of child or adolescent depression? Journal of Child Psychology and Psychiatry 47: 1263-1271.

24. Foley DL, Goldston, DB, Costello EJ, Angold A (2006). Proximal psychiatric risk factors for suicidality in youth – the Great Smoky Mountains Study. Archives of General Psychiatry 63, 1017-1024

25. TADS Team (2005). The treatment for adolescents with depression study (TADS): demographic and clinical characteristics. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 44, 28-40

26. Weisz, J.R., Weiss, B., Han, S.S., Granger, D.A., Morton, T. (1995). Effects of psychotherapy with children and adolescents revisited: a meta-analysis of treatment outcome studies. Psychological Bulletin 117, 450-468.

27. Weisz, J.R., McCarty, C.A., Valeri, S.M. (2006). Effects of psychotherapy for depression in children and adolescents: a meta-analysis. Psychological Bulletin 132, 132-149

28. Watanabe N, Hunot V, Omori IM; Chrurchill R, Furukawa TA (2007). Psychotherapy for depression among children and adolescents: a systematic review. Acta Psychaitrica Scandinavica 116, 84-95

29. Hetrick S, Merry S, McKenzie J, Sindahl P, Proctor M (2007). Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depressive disorders in children and adolescents. Cochrane Database Systematic Review, CD004851.

30. TADS Team (2007). The treatment for adolescents with depression study – long-term effectiveness and safety outcomes. Archives of General Psychiatry 64, 1132-1144

31. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, Ren, L, Brent DA (2007). Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatments – a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 297, 1683-1696

32. AACAP (2007). Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 46, 1503 – 1526.

33. ZERO TO THREE. (2005). Diagnostic classification of mental health and developmental disorders of infancy and childhood: Revised edition (DC: 0-3R). Washington, D.C., ZERO TO THREE Press.

34. Skovgaard AM, Houmann T, Christiansen E, Landorph S, Jorgensen T, CCC 2000 Study Team, Olsen EM, Heering K, Kaas-Nielsen S, Samberg V, Lichtenberg A (2007). The prevalence of mental health problems in children 1 ½ years of age – the Copenhagen Child Cohort 2000. Journal of Child Psychology and Psychiatry 48, 62-70.

35. Murray L, Cooper P, Hipwell A (2003). Mental health of parents caring for infants. Archives of Women's Mental Health 6 (suppl 2), s71-s77.

36. Elgar FJ, McGrath PJ, Waschbusch DA, Stewart SH, Curtis LJ (2004). Mutual influences on maternal depression and child adjustment problems. Clinical Psychology Review 24, 441-459.

37. Paulson JF, Deuber S, Leiferman JA (2006). Individual and combined effect of postpartum depression in mothers and

fathers on parenting behavior (2006). Pediatrics 118, 659-668.

38. Ramchandani PG, Stein A, O'Connor TG, Heron J, Murray L, Evans J (2008). Depression in men in the postnatal period and later child psychopathology. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 47, 390 – 398.

39. Kabir K, Sheeder J, Kelly LS (2008). Identifying postpartum depression: are 3 questions as good as 10? Pediatrics 122, e696-e702.

40. Dubowitz H, Feigelman S, Lane W, Prescott L, Blackman K, Grube L, Meyer W, Tracy JK (2007). Screening for depression in an urban primary care clinic. Pediatrics 119: 435-443.

41. Gunlicks ML, Weissman MM (2008). Change in child psychopathology with approvement in parental depression: a systematic review. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 47, 379 – 389.

Zusammenhänge zwischen der motorischen und kognitiven Entwicklung bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht

Oliver Fricke, Bernhard Roth, Eckhard Schönau
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Uniklinik Köln

Ziel:

Untersuchung zwischen Zusammenhängen kinetischer Parameter der Motorik und kognitiven Variablen in einer Kohorte ehemals frühgeborener Kinder (N=45) im Alter von 7 Jahren.

Methoden:

Kognitive Variablen (Kaufman-ABC) wurden auf ihren Zusammenhang mit Peak Jump Power (PJP), Maximal velocity of take-off (v_{max}), posturaler Kontrol (Clinical Test of Sensory Interaction on Balance (*mCTSIB*) and Rhythmic Weight Shift) und perinatale Risikofaktoren untersucht.

Resultate:

Die Subtests *Photo Series* und *Gestalt Closure* waren nach Korrektur für perinatale Risikofaktoren mit v_{max} ($r = 0.453$ und $r = 0.519$) korreliert. Die Variable *mCTSIB* sagte die *Simultaneous Mental Processing Scale* ($R^2 = 0.324$) vorher. Die Variable *Composite mCTSIB* war mit dem Subtest *Photo Series* nach Korrektur um die Risikofaktoren ROP ($r = -0.487$, $p = 0.003$), IVH ($r = -0.504$, $p = 0.002$) und CRIB-score ($r = -0.375$, $p = 0.024$) korreliert. Die Kontrolle der Balance mit geöffneten Augen unter Reduktion des propriorezeptiven Feedbacks war mit dem Subtest *Photo Series* nach Korrektur um ROP ($r = -0.452$, $p =$

0.006), IVH (r = -0.436, p = 0.008) and CRIB-score (r = -0.332, p = 0.048) korreliert.

Interpretation:

Ehemals frühgeborene Kinder zeigen einen Zusammenhang zwischen der simultanen Verarbeitung von Information und der Bewegungskoordination unabhängig vom Auftreten perinataler Risikofaktoren. Die simultane Integration von visuellen und vestibulären Reizen steht ebenfalls in Zusam-menhang mit der simultanen kognitiven Verarbeitung von Information.

Methodische Aspekte für den pädiatrischen Endokrinologen zur Untersuchung neuropsychologischer Funktionen beim Kind und Jugendlichen

Oliver Fricke (1), Gerd Lehmkuhl ,(2) Eckhard Schönau (1)

(1) Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und (2) Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie, Uniklinik Köln

Die Entwicklung neuronaler Netzwerke und ihrer Funktion wird durch hormonelle Signale im Kindes- und Jugendalter maßgeblich beeinflusst. Insbesondere für die Therapie mit Wachstumshormon (GH) gibt es Belege im Tierexperiment, aber auch in klinischen Daten, dass GH spezifische neuropsychologische Funktionen modifiziert.

Die Ausbildung und Aufrechterhaltung von neuronalen Netzwerken zur Aufmerksamkeitssteuerung und hippocampale Strukturen zur Gedächtnisbildung werden im Tierexperiment sowohl durch einen Wachstumshormonmangel als auch durch eine Substitution bzw. Therapie mit Wachstumshormon verändert.

Diese Befunde fordern zunehmend, dass die Wirkung hormoneller Therapien auf neuropsychologische Funktionen auch im klinischen Alltag in der Versorgung endokrinologisch behandelter Kinder- und Jugendlicher berücksichtigt wird.

Im Vortrag werden im klinischen Alltag für den pädiatrischen Endokrinologen praktikable Untersuchungsmethoden neuropsychologischer Funktionen vorgestellt. Die Erläuterung der Methodik bezieht sich im Wesentlichen auf die

Bereiche der Untersuchung von Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutive Funktionen.

Abschließend wird ein Konzept zur Entwicklung eines *neuropsychologischen Kurztests* für den endokrinologisch tätigen Pädiater vorgestellt.

Dieser Test gliedert sich in zwei Anteile:

Part 1: Subtest 1: Delayed Word Recall, Subtest 2: Non-verbal Learning Test;

Part 2: Subtest 3: Kinder <10 Jahre: Stroop Test, Kinder >10 Jahre: Trail Making Test).

Er untersucht vor allem Aufmerksamkeit und Gedächtnis in einem Zeitaufwand von ca. 20 Minuten und könnte somit gut in den klinischen Alltag integriert werden.

Zur Geschichte der Erforschung des menschlichen Wachstums -2500 Jahre im Rückblick-

Volker Hesse und Aris Siafarikas,
Deutsches Wachstumszentrum Berlin

Das Wachstum der Kinder und Jugendlichen wird durch genetische Faktoren, zum anderen aber auch durch epigenetische Faktoren, Umweltfaktoren, sozialökonomische- und soziale Faktoren, bestimmt.

Für die Realisierung der optimalen genetischen Wachstumspotenz des Kindes sind die Bedingungen von Bedeutung, unter denen das Kind aufwächst. Hierzu gehört auch die Beachtung und Wertung, welche die Heranwachsenden in einer Gesellschaft finden.

Historisch war die Zuwendung zum Heranwachsenden und damit auch die Beurteilung und Beobachtung seiner Entwicklungsphasen und seiner Wachstumsvorgänge sehr unterschiedlich. Das Kind als Persönlichkeit mit eigenständiger Identität wurde erst in der Zeit der Aufklärung entdeckt bzw. akzeptiert. Ein bahnbrechendes Werk war hierbei *Jean - Jacques Rousseaus* Erziehungsroman *„Émile ou de l`éducation*" (Emil, oder über die Erziehung).

Altertum - Griechen und Römer

Genaue Wachstumsmessungen sind uns aus der Zeit der Antike nicht bekannt. Anhand von archäologischen. Befunden weiß man aber, dass die Männer um 5300-2000 Jahre vor Christus etwa 163,5 und die Frauen 151,5cm groß waren. In den

Jahren von 750 v. Chr. bis 20 v. Chr. (Eisenzeit) waren die Männer etwa 166,1cm und die Frauen 155,1cm groß.

Die Körperhöhe in dem Zeitraum von 20 v. Chr. bis 450 nach Chr. betrug bei den Männern etwa 166,1 und bei den Frauen 155,1 cm (*Siegmund* 2010).Die Körperhöhedifferenz zwischen Männer und Frauen. betrug (wie in unserer Zeit) rund 12 cm.

Der athenische Staatsmann ***Solon*** (ca. 640-560 v. Chr.) teilte das menschliche Leben in 10 Hebdomaden(Siebenjahres-schritte) ein.

Jeder Hebdomade wurde ein Entwicklungsschritt zuge-ordnet, die erste erstreckte sich vom Zahnwachstum bis zum 7. Lebensjahr, die Pubertät erfolgte in der 2. Hebdomade vom 7. bis zum 14. Lebensjahr. Das Erreichen der Männlichkeit vom 14. bis zum 21. Lebensjahr in der dritten Hebdomade. Der Zeitraum vom 21-28 Jahren wird als der Zeitintervall beschrieben, in dem ein Maximum der männlichen Stärke erreicht wird.

In anderen Bereichen hingegen, wie z.B. zur Errichtung ihrere Gebäude, benutzten die Griechen exakte Messsysteme, die in unterschiedlichen Regionen different waren, die aber, wie die Tafel von Salamis beweist, auch Umrechnungsvergleiche ermöglichte.

Von maßgeblicher Bedeutung für das kindliche Wachstum sind nach dem griechische Arzt ***Hippokrates von Kos*** (460-370 v. Chr.) eine reichhaltige Nahrung, gutes Wetter und eine urbane Landschaft.

Aristoteles (384-322 v. Chr.) nahm an, dass Stoffe bzw. Partikel, die besonders warm sind, besonders zur Wachstums-

förderung fähig sind. Der Leber maß Aristoteles eine besondere Bedeutung für das Körperwachstum des Menschen zu. Eine Beobachtung, die heute, nachdem die umfangreiche Produktion des bedeutsamen ubiquitären Wachstumsfaktores IGF-I in der Leber nachgewiesen worden ist, auf neue Art und Weise eine interessante aktuelle Bedeutung erlangt hat.

Soranus (50-129 n. C.) und ***Galen*** (ca.129-199/207? n. C.) entwickelten die physiologischen Vorstellungen über den Wachstumsprozess im 2. Jahrhundert nach Christus weiter.

Galen postulierte bereits u. a. ein „*pneuma psychikon*", d.h. einen Stoff („pneuma"), der vom Gehirn aus Empfindungen und Bewegung vermittelt und ein „*pneuma physikon*", das seinen Sitz in der Leber hat und an der Ernährung, und am Aufbau und Stoffumsatz des Körpers und der Blutbereitung beteiligt ist (Sudhoff, 1922).

Post-Hellenistische und poströmische Zeit bis zum 12. Jahrhundert

Viele medizinische Kenntnisse der Antiken Griechenland und Roms gingen in der poströmischen Zeit bis zum 12. Jahrhundert verloren. Die Bewahrung der Kenntnisse der Naturwissenschaft und Heilkunst der antiken Welt erfolgte durch die persische und arabische Heilkunst, die ihren führenden Vertreter in **Ali Ibn Sina** *(Aricenna* 980-1037) hatte.

Weiterentwicklungen in der Medizin oder bei der Beurteilung des kindlichen Wachstums erfolgten in der Zeit der „Mönchsmedizin" nicht (Hesse und Siafarikas 2003).

Zu Beginn des frühen Mittelalters (450-700 n. C.) waren die Menschen, wie Skelettfunde beweisen, offensichtlich bedingt

durch eine gute Ernährungslage relativ groß. Die Körperhöhe von Männern betrug 167,9cm und die von Frauen 156,2cm (*Siegmund* 2010).

12. bis 17. Jahrhundert

Die Wiederentdeckung der Antike, die Renaissance, belebte die Forschung auf naturwissenschaftlichem Gebiet. Ein Zentrum der Wissenschaft war dabei Padua. Bereits 1556 ist dort eine Dissertation, die sich mit dem menschlichen Wachstum beschäftigt und den Titel *„De incremento*" trug, angefertigt worden. Sie lehnte sich sehr an die klassischen Vorstellungen an (J. M. Tanner 1981).

Levinus Lemnius (1505-1568) und **Sir Francis Bacon** (1561-1626) hoben die große Bedeutung der Ernährung für das Wachstum und die Gesundheit hervor. In seinem „History of growth of the body" kommt Bacon anhand der Untersuchung von 130 Personen zu dem Schluss, dass für ein gutes Wachstum Milch, Brot und Fleisch verzehrt werden sollen und die Nahrung nicht zu trocken sein soll. Trockene Nahrung verzögere das Wachstum. Körperliche Aktivität (wie bei der Landbevölkerung) würde sie dagegen fördern.

Die Instrumente zur *quantitativen* Erfassung des Wachstums am lebenden Menschen durch Messungen lehnt sich an Methoden der Architektur an. Es war ***Leon Battista Alberti*** (1404-1472), der in seinem Werk „*De aedificatoria*" geometrische und mathematische Techniken auf Architektur, Bildhauerei und Malerei anwandte. Er schuf mittels eines Lineals (Längenmessung) und eines Zirkel zur Messung von Proportionen erste auxologische Messinstrumente.

Berühmt ist das um die Zeit 33 bis 22 v. C. entstandene Werk des Römers ***Vitruvius***, „*De architectura libri decem*" (Zehn Bücher über Architektur), das er Kaiser Augustus widmete.

In diesem Werk ist auch eine Theorie des wohlgeformten Menschen „*homo bene figuratus*", (aber keine entsprechende Abbildung) enthalten. Es war *Marcus* ***Vitruvius Pollio*** , der im 15. Jahrhundert die Neuauflage des Buches von Vitruvius „De architectura" in Rom mit großem Erfolg in der Zeit von 1486-1492 publizierte. Das Werk enthielt auch eine Proportionalitätslehre.

Eine Darstellung des Menschen anhand der Kriterien von Vitruvius erfolgte durch ***Leonardo da Vinci*** (1452-1519). Berühmt ist seine Zeichnung „Der vitruvianische Mensch", die heute auf einer italienischen 1 Euromünze abgedruckt ist und auch die Chipkarte von Krankenkassen „schmückt".

Albertis Lehre wurde von Künstlern wie *Leonardo da Vinci* und *Luca Pacioli* (um 1445-1517?) aufgenommen. Leonardo erhielt von L. Pacioli Mathematikunterricht und auch ***Albrecht Dürer*** (1471-1528) wurde von ihm angeregt und wesentlich durch Paciolis Lehre zu seinem Werk „*Vier Bücher von menschlicher Proportion*" angeregt (Abb.1).

Zu nennen ist im Zusammenhang mit Körpervermessungen des Menschen auch Dürers Werk „*Unterweisung des Messung*".

Der Schwerpunkt der Vermessungen von Skulpturen und Menschen durch Künstler waren auf eine Optimierung der Darstellung von Körperproportionen gerichtet.

Anthropometrie

Der Begriff „*Anthropometrie*" wurde durch die Graduierungsarbeit des Brandenburgers ***Johann Sigismund Elsholtz*** *(*1623-1688) verbreitet. 1654 erschien in Padua seine Promotion unter dem Titel *„Anthropometrie*". Elsholtz publizierte bereits die Abbildung einer Messlatte zu Ermittlung der Körperhöhe (Anthropometer), das unseren heutigen Messeinrichtungen entspricht. Elsholtz wurde 1657 Direktor (Botanicus) der Kürfürstlich-Brandenburgischen Lustgärten in Berlin, Potsdam und Oranienburg.

Von Bedeutung für die Anthropometrie ist auch das ebenfalls unter dem Titel „*Anthropometrie*" publizierte Buch von ***Johann Georg Bergmüller*** (1688-1762). Bergmüller hebt die Proportionierung des wachsenden Kindes hervor und er war es, der postulierte, dass die Geburtslänge ¼ der Erwachsenenlänge betragen soll und Kinder im 3. Lebensjahr die Hälfte der Erwachsenengröße erreicht haben.

Ein spezielles Buch über das Wachstum verfasste der Eisenacher Arzt ***Johann August Stöller*** (1709-1746). Er weist auf die Bedeutung von Wachstumsmessungen für die Medizin und das Militärwesen hin und benennt Einflussfaktoren des menschlichen Wachstums, wie Vererbung, Gesundheit, Seele, Knochen-bau und Nahrung.

Auch der als Begründer des Naturalismus und der Evolutionslehre geltende ***Georges-Louis Leclerc****, Comte de Buffon* (1707-1788) beschäftigte sich mit der Physiologie des Wachstums und führte bereits Wachstumsmessungen an Neugeborenen durch.

In Preußen erfolgten in der Regierungsperiode von König Friedrich Wilhelm I. von 1713-1740 gezielte Messungen an

Soldaten im Rahmen der Rekrutierung für das Regiment der „Langen Kerle", deren Resultate z. T. in besonderen Büchern dokumentiert wurden.

***G. E. Hamberger**,* Jena (1697-1755) publizierte bereits im 18.Jahrhundert altersabhängige Tabellen zur Körperhöhe von 1,5, 4,5; 13,5 und 18 Jahre alten Kindern und Jugendlichen.

Von besonderer Bedeutung für die Wachstumsforschung sind die Wachstumsmessungen, die ***Christian Friedrich Jampert*** (n.b.-1758) im Rahmen seiner Doktorarbeit im Berliner Großen Friedrich Waisenhaus an 1–25 jährigen Knaben und auch Mädchen vornahm (Abb.2). Die Ergebnisse wurden 1754 an der preußischen Universität Halle unter dem Titel: „*De causas incrementi corporis animalis limitantes*" publiziert.

Es handelt sich bei dieser Studie nach Aussage von *J. M. Tanner* um die erste systematische altersabhängige Studie des kindlichen Wachstums bei Knaben und Mädchen (Tanner ,1989).

Während die Untersuchung *Jamperts* noch an für Altersgruppen typisch großen Kindern vorgenommen wurde („Mittelwertkind"), erfolgte an der **Carlsschule des *Herzog Carl Eugen*** in Württemberg systematisch Körpermessung in Längsschnittuntersuchungen an 8-21 Jahre alten Knaben. Die Messung wurde 2-3 mal jährlich vorgenommen und in eine „Maas-Liste" eingetragen. Schwerpunkt der Vermessungen waren die Jahre 1772-1782. Die longitudinalen Vermessungen an der Carlsschule ergaben bei den Schülern den deutlichen Nachweis des Pubertätswachstumsschubs.

Friedrich Schiller wurde als drittgrößter bürgerlicher Eleve mit 179 cm im Jahr 1780 im Alter von 21 Jahren entlassen. Er

war noch nicht ausgewachsen. Seine Körperhöhe dürfte 181-182 cm betragen haben (Hesse 1997).

Obwohl eine Einzeldarstellung, ist der Wachstumsverlauf den der ***Count P.G. de Montbeillard*** (1720-1785) anhand des Wachstums seines Sohnes über 18 Jahre exemplarisch dokumentierte, für die Geschichte der Wachstumsforschung sehr bedeutsam. Sie weist besonders eindrucksvoll den Pubertäts-wachstumsschub nach.

Als Maße für Wachstumsmessungen dienten meist die Angaben „Fuß", „Elle" und „Zoll" oder „Strich" und „Linie" die regional und von Land zu Land sehr unterschiedlich waren.

Deshalb war die Einführung des *Pariser Metermaßes* am 7. April 1795 für die Standardisierung von Messungen und eine Vergleichbarkeit der Messwerte von internationaler Bedeutung. Am 10. Dezember 1799 wurde das „mètre vrai et définitif" mit 443,296 Linien der Toise du Pérou neu festgelegt

Das vom französischen Nationalkonvent am 26.03.1791 als Längenmaß definierte Metermaß wurde als der zehnmillionste Teil der Länge eines Erdmeridians zwischen Nordpol und Äquator festgelegt.

19. Jahrhundert

Besonders das 19. Jahrhundert war durch Fortschritte der Nutzung der Auxologie für bevölkerungsrelevante Fragestellungen geprägt. Es entstand die *epidemiologische Auxologie*.

Basis hierfür war in der Phase der progressiven Industrialisierung die Notwendigkeit, Daten über den Gesundheitszu-

stand der Bevölkerung zu erhalten, der in den Industrie-gebieten bei der armen Bevölkerung unzureichend war.

In Großbritannien wurde 1833 der „*Report of the Commissioners on the Employment of Children in Factories*" veröffentlicht. Infolge des Berichtes kam es im gleichen Jahr zu einem Arbeitverbot für Kindern unterhalb des 9. Lebensjahres durch den „*Factory Regulation Act*".

Der Geologe und Fabrikinspektor ***Leonard Horne*** (1785-1864) vermaß in England in seiner 25 jährigen Tätigkeit als Fabrikinspektor die Körperhöhe von 16400 8 bis 14 jährigen Kindern. Ähnliche Untersuchungen fanden in Frankreich (***Villermé*** 1828) und in den USA an 8 bis 21 Jahre alten Kindern und Jugendlichen(Sklaven) statt.

Als Begründer der modernen Auxologie und Statistik gilt ***Adolphe Quételet*** (1796-1884). Sein 1870 veröffentlichtes Werk „*Anthropometrie*" gilt als das erste auxologische Standardwerk .

Quételet definierte den sogenannten *Bodymassindex* = Körpermasse [kg]/Körperhöhe²[m²], und nutzte die Gauß´sche Lehre für den von ihm hervorgehobenen Terminus der „Normal-verteilung". Der genannte Index wird als Quételet-Index bzw. auch als Kaup-Index bezeichnet.

Sir Francis Galton (1822-1911) führte *Perzentilkurven*, die *Korrelationskoeffizientenrechnung* und die *Regressions-rechnung* in die Wachstumsforschung ein. ***Karl Pearson*** (1857-1936) den *Standard Deviation Score* (SDS).

Längsschnittmessungen an 1-20 jährigen Kindern aus Berlin, Göttingen und Brandenburg nahm der brandenburgische Pfarrer ***Jacob Wilhelm Heinrich Lehmann*** (1800-1863) vor.

Er sammelte hierzu Daten, die auf Türpfosten der Haushalte notiert waren. In seiner Datenanalyse beschreibt auch er den pubertären Wachstumsschub. Den Vorteil von Längsschnittstudien vor allem auch für die Berechnung von Wachstumsgeschwindigkeiten betonte ***J. F. W. Camerer*** (1842-1909) .

Wachstumsdaten bzw. Normwerte wurden nunmehr auch in Lehrbücher aufgenommen. Bereits 1877 hatte ***Karl Vierordt*** (1818-1884) kindliche Wachstumsdaten in dem ersten deutschen Handbuch der Kinderheilkunde das von *Carl Gerhardt* herausgegeben wurde, publiziert. Vermehrte Beachtung wurde auch der somatischen Vermessung von Neugeborenen geschenkt, die ***Johann Georg Roederer*** (1726-1763) bereits 1755 in Göttingen eingeführt hatte .

Im Deutschen Reich fand in den Jahren 1874-1878 an mehr als 6 Millionen Schulkindern eine Vermessung der Körperhöhe, sowie der Haar-, Haut- und Augenfarbe statt. Die in ihrer Auswertung nicht unumstrittene Untersuchung war von ***Rudolf Virchow*** (1821-1902) initiiert worden.

Von wesentlicher Bedeutung für die Wachstumsforschung war der **erste „Auxologie-Kongreß", der 1878 in Paris** stattfand. Es wurde hier ein Podium zum Austausch der verschiedenen Daten geschaffen. Internationale Entwicklungen wurden angeregt.

In den USA initiierte ***Henry Pickering Bowditch*** (1840-1911), der 10 Jahre Dekan der Harvard Medical Scool in Boston war, eine Vermessung des Wachstums von 24.500 Schülern. Bei dieser Untersuchung wurde ein deutliches geschlechtsspezifisches Verhalten des Pubertätswachstumsschubs ausgewiesen.

1891 veröffentlichte *Bowditch* die ersten US amerikanischen Wachstumsstandards.

20. Jahrhundert

1919 prägte der französische Arzt ***Paul Godin*** (1860-1935) in dem Buch *„La méthode auxologique*" den Begriff *Auxologie*, der sich aus dem griechischen Wort „auxano" vermehren, sich vergrößern, ableitet. (Auxo bzw. Auxesia ist in der griechischen Mythologie übrigens eine der Horen, d. h. eine der Göttinnen, die für die Jahreszeiten repräsentieren. Die Göttin Auxesia fördert das Wachstum.)

Der Armeearzt **Godin** definierte ursprünglich Auxologie als das Studium des Wachstums mittels einer Messung identischer Personen innerhalb mehrerer sechsmonatiger Abstände (*Zeller* 1938). *James Mourilyan.* ***Tanner*** (1920-2010) verwendete den Begriff im erweiterten Sinn.

Im Jahr 1977 wurde der Begriffsinhalt erweitert. Er umfasst nun alle physischen und physiologischen Aspekte von Wachstum und Entwicklung und alle Methoden deren entsprechenden Studiums.

Das Wachstum von Feten erforschte in Deutschland ***C. H. Stratz*** (1858-1924). Er fand heraus, dass das größte intrauterine. Längenwachstum bis zur 20. Schwangerschaftswoche erfolgt und anschließend die maximale Gewichtszunahme stattfindet. Sein Buch „Der Körper des *Kindes und seine Pflege,* Erstauflage 1903 ist auch heute noch ein Standardwerk für die Auxologie und die kindliche Entwicklung.

Im deutschsprachigem Raum war das 1914 erschienene Werk von ***Rudolf Martin*** *„Anthropometrie*" von besonderer Bedeutung. Es enthält die Grundlage einer standardisierten Messung und wird in seiner Konzeption bis heute fortgesetzt. ***R. Knussmann***: *Anthropometrie-Handbuch der vergleichenden Biologie des Menschen*").

Bereits 1913 *hatte* ***C. v. Pirquet*** das Werk "*Eine einfache Tafel zur Bestimmung von Wachstum- und Ernährungszustand* bei Kindern publiziert. Diese Tafel wurde in der Praxis häufig verwendet.

Das Vorliegen von mehrerer Wachstumsmessungen, die in unterschiedlichem Zeitraum vorgenommen wurden, machte es möglich, periodische Wachstumsveränderungen bei gleichaltrigen Kindern zu vergleichen.

So wurden z. B. in Mannheim Messungen von 1902-1922 bei 6-bis 14 Jährigen verglichen und in Jena wurden 1880, 1921, 1932, 1944, 1954, 1975, 1985, 1995, 2001 und 2005/2006 Untersuchungen an 7-14 jährigen Schulkindern vorgenommen. (Jaeger et al 1998, Glässer et.al 2011) Dabei zeigte sich eine deutliche säkulare Akzeleration zwischen 1880-1993. Auffallend ist die starke Gewichtszunahme der Kinder von 1985-1995 und den darauffolgenden Jahren. Ein Phänomen, das auf eine Entkoppelung der ursprünglich proportionalen Höhen- und Gewichtszunahme hinweist.

Das Interesse am kindlichen und jugendlichen Wachstum nahm im 20.Jahrhundert zu. ***Franz Boas*** (1858-1942), der eine anthropologische Ausbildung unter Rudolf Virchow erhalten hatte, führte 1909 in sechs Städten der USA an etwa 90.000 5-18 jährigen Kindern und Jugendlichen eine Multicenterstudie

durch. Erstmalig wurden für die USA Standardperzentilkurven des Wachstums von Kindern erstellt. Ein Vergleich von Daten aus dem Jahre 1935 mit denen von 1909 ließ einen säkularen Trend des Wachstums in den USA erkennen.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts nahmen verschiedene Forscher eine Einteilung der Pubertät in verschiedene Stadien vor.

1938 publizierte ***W. Zeller*** das Buch *„Entwicklungsdiagnose im Kindesalter*" in dem er die Pubertät für Knaben und Mädchen in mehrere unterschiedliche Stadien einteilte. Durchgesetzt haben sich bei der Charakterisierung der Pubertätsstadien später dann die von ***Tanner und Marshall*** definierten 5 Pubertätsstadien (publiziert 1969).

Von besonderer Bedeutung für die europäische Auxologie war die von das von der UNICEF und dem französischen Staat gegründete *„**International Children´s Centre (ICC)***".Dieses initiierte auf der Basis eines einheitlichen Design in verschie--denen europäischen Ländern, in West- und Ostafrika und Kentucky (USA) Körpervermessungen von Kindern. Die Ergebnisse wurden 1977 publiziert. Eine besondere Ausstrahlung und Bedeutung erreichte in Europa die **Züricher longitudinale Wachstumsstudie**, die 1989 umfassend publiziert wurde und deren Da-ten langjährig auch in Deutschland genutzt wurden.

Zu erwähnen ist auch die von der Europäischen Union 1990 initiierte *„**Euro-Growth" Wachstumsstudie**.* Mittels dieser Studie wurden in 22 europäischen Städten das Wachstum von Kindern bis zu einem Alter von 5 Jahren verfolgt. (www.eurogrowth.org)

Weiterhin zu erwähnen sind die Ergebnisse der Wachstumsmessungen von ***Greil*** (1997) und die im Rahmen des Deutschen Kinder- und Jugendsurvey -der ***KIGGS-Studie***-

vorge-nommenen Untersuchungen. In letzterer Studie wurden 17641 0 bis 17 jährige Kinder aus ganz Deutschland untersucht.(*Stolzenberg et al.* 2007).

Von praktischem Interesse sind Ergebnisse der Körperlänge /Körperhöhenmessungen während die infolge der ansteigenden Gewichtszunahme von Kindern stark überhöhten BMI-Werte als Referenzstandards nicht geeignet sind. Sie übersteigen deutlich die BMI-Werte von **Rolland-Cachera** (1991), die langzeitig als Normwerte dienten.

In Deutschland werden in der Praxis hauptsächlich die altersabhängige *BMI/KMI-Perzentilen* von ***Kromeyer-Hauschild et al*** (2001) und ***Hesse et al*** (1999/2011) genutzt. Der säkulare Trend der Zunahme des BMI/KMI in den letzten Jahren wurde auch in dem **Leipziger CrescNet-Wachstumskontrollsystem** bestätigt(*Meigen* et al. 2008).

In Deutschland zur Zeit gebräuchliche Wachstumsperzentilkurven sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Eine Längsschnittstudie des Wachstums 0 bis 6 jähriger Kinder, bei der im Längsschnitt je 13 auxologische Vermessungen zu jedem Messzeitpunkt vorgenommen und zusätzlich jeweils 7 Indices berechnet wurden, konnte jüngst in Berlin fertiggestellt werden (*Hesse et al* 2010). Eine umfassende Publikation der Ergebnisse ist zeitnah vorgesehen.

Deutschland verfügt über hervorragende, an über 2,3 Millionen Neugeborenen und Frühgeborenen erstellten Wachstumsdaten und Wachstumsperzentilen von Körperlänge, Körpergewicht und Kopfumfang (***Voigt* et al. 2010**).

Differenzierte Normwerte der Somatik von Neugeborenen existieren auch in Abhängigkeit von der Muttergröße und dem Gewicht der Mütter, sowie für verschiedene in Deutschland

lebende ethnische Gruppen (*Voigt* et al. 2003, 2006). Wachstum ist das elementare Entwicklungscharakteristikum des Kindes- und Jugendalters. Normwerte einer Population müssen, um aussagefähig zu sein, immer wieder zeitnah, entsprechend den sozioökonomischen und ethnischen Besonderheiten definiert werden. Die Geschichte der Körpergröße der Menschen zeigt, dass die Körperhöhe ein Maß für den Lebensstandard und die wirtschaftliche Entwicklung einer Region oder eines Landes ist. Ein optimales Körperwachstum ist nur unter optimalen sozio-ökonomischen Bedingungen möglich.

Autor	**Zeit raum**	**Q/L**	**Alters-stufe**	**Probanden m/w**	**Region**
Brandt/ Reinken	1967-1974	Q/L	0-6.Lj	85 44/41 Reifgeborene	Bonn NRW
Brandt/ Reinken	1962-1974	Q/L	6.-16.Lj	1640 817/823	Dortmund Bonn
Hermanussen	1993	M	0-20.Lj		Deutschland
Hesse, Jäger	1978-1993	L/Q	0-18.Lj	2820 1418/1402	Jena Thüringen
Kunze	1975	Q	2.-14.Lj	8000	Bayern
Prader	1954-1976	L	0-18.Lj	274 64/62	Zürich Schweiz
Reinken et al	1974-1977	Q/L	1,5.-16.Lj	1420 709/711	Dortmund
Reinken, v.Oost	1986-1989	L	15.-18. >Lj	126 64/62	Dortmund
Zabransky	1994-1996	Q	3.-18.Lj	5475 2610/2865	Saarland

Tabelle 1: **Wachstumsstudien im deutschsprachigen Raum nach 1950** (aus:V.Hesse, A.Siafarikas:Historische Entwicklungen und aktuelle Aspekte der Auxologie , Blackwell Berlin, Wien 2003), Q= Querschnitt, L= Längsschnitt; m= männlich, w= weiblich; Lj= Lebensjahr, M= Metaanalyse

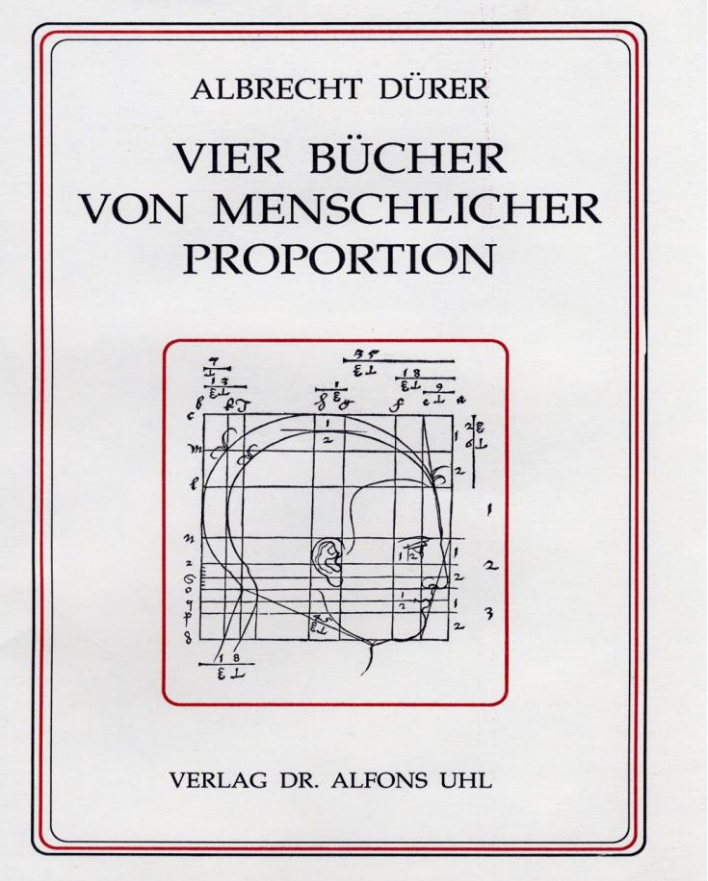
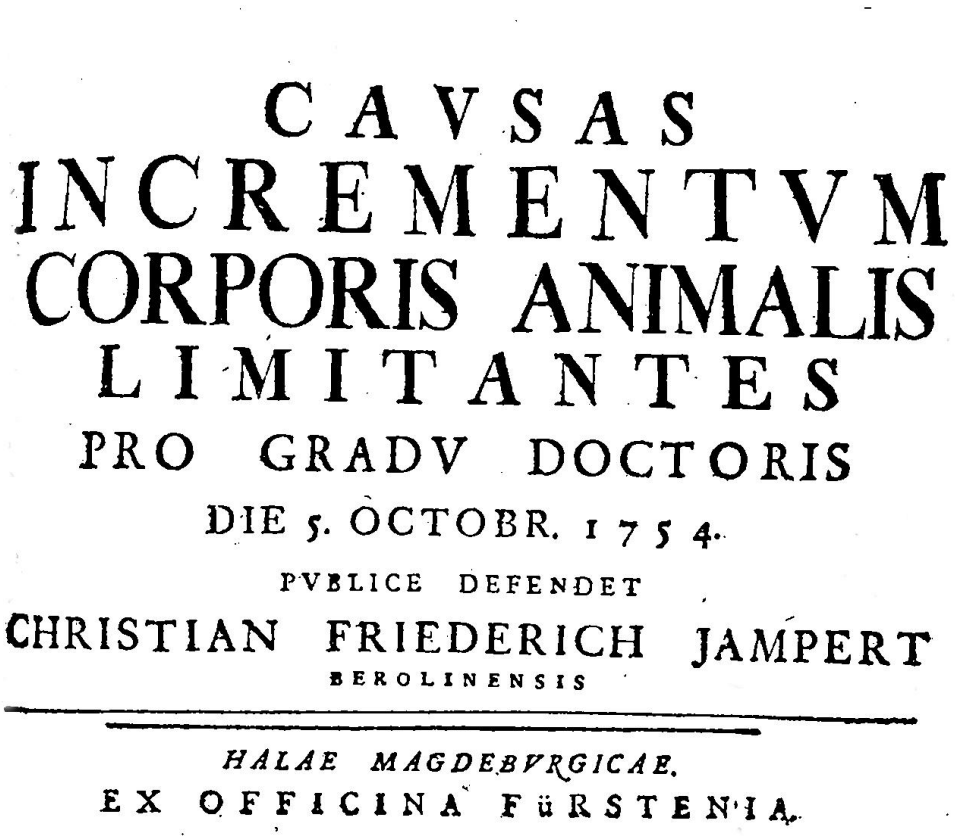


Abb. 1 : Werk des Malers Albrecht Dürer über die menschlichen Proportionen



CAVSAS
INCREMENTVM
CORPORIS ANIMALIS
LIMITANTES
PRO GRADV DOCTORIS
DIE 5. OCTOBR. 1754.
PVBLICE DEFENDET
CHRISTIAN FRIEDERICH JAMPERT
BEROLINENSIS

HALAE MAGDEBVRGICAE.
EX OFFICINA FÜRSTENIA.

Abb.2: Titelblatt der Dissertation von C.F.Jampert vom Jahr 1754 über die Wachstumsmessungen im Berliner Großen Friedrichs-Waisenhaus (nach J.M. Tanner 1989)

Ausgewählte Literatur

1. Brandt I (1980) Perzentilkurven für das Längenwachstum bei Früh- und Reifgeborenen in den ersten fünf Jahren. Der Kinderarzt (11) 1: 43-51
2. Brandt I, Reinken L (1988) Die Wachstumsgeschwindigkeit gesunder Kinder in den ersten 16 Lebensjahren: Longitudinale Entwicklungsstudie Bonn-Dortmund. Klin Pädiat 200: 451-456
3. Camerer W (1893) Untersuchungen über Massenwachsthum und Längenwachsthum der Kinder. Jahrbuch für Kinderhk. 36: 249-262
4. Galton F (1885) Anthropometic percentiles. Nature (London) 31: 223-225
5. Glässer N, Zellner K, Kromeyer-Hauschild K (2011) Validity of body mass index and waist circumference to detect excess fat mass in children aged 7-14 years. Eur J Clin Nutr, 65(2): 151-159
6. Godin P (1919) La méthode auxologique. Le médecin francais
7. Greil H (1997) Physique, type of body shape and nutritional status. Homo 48: 33-53
8. Haschke F, Hof MA van´t, and Euro Growth Study Group (2000) Euro-Growth-References for lenght, weight and body circumferences. J of Ped Gastroenterology and Nutrition 31: S3-S13
9. Hesse V (1997) Vermessene Größen. Schiller im Wandel seiner äußeren Gestalt und seiner Krankheiten, Goethe im Wandel seiner äußeren Gestalt und seiner Krankheiten. Hain Verlag, Rudolstadt und Jena
10. Hesse V, Bartetzky R, Jaeger U et al. (1999) Körper-Masse-Index: Perzentilen deutscher Kinder im Alter von 0-18 Jahren. Kinderärztl. Praxis 70 (8): 542-53
11. Hesse V, Jaeger U, Vogel H, Kroneyer K, Zellner K, Bernhardt I, Hofmann A, Deichl A (1997)

Wachstumsdaten deutscher Kinder von der Geburt bis zu 18 Jahren. Sozialpädiatrie 19: 20-22

12. Hesse V (1998) Wachstum und Reifung. In: Meng W, Ziegler R: Endokrinologie. Fischer Verlag, Jena, Stuttgart, Lübeck, Ulm: 103-131, 624-44
13. Hesse V, Siafarikas, A (2003) Historische Entwicklungen und aktuelle Aspekte der Auxologie, Blackwell Berlin, Wien
14. Hesse V, Schnabel O, Judis E, Belouli P, Hinkel J, Cammann H, Weissenborn J (2010) Aktuelle Körpermaße 0-6 jähriger deutscher Kinder-Berliner Longitudinalstudie (BLS) 2001-2009.
Mschr. Kinderheilk 158 (2010) 1027-1028
15. International Children´s Centre (1977) Growth and development of the child: ICC coordinates studies – publications and index 1951-1976. International Children´s Centre, Paris
16. Jaeger U (1998) Secular trend in Germany. In: Bodzsár BE, Susanna C (eds.):Secular Growth Changes in Europe. Eötvös Univ Press, Budapest: 135-159
17. Knußmann R (Hrsg., 1988) Anthropologie Handbuch der vergleichenden Biologie des Menschen. Gustav Fischer Verlag Stuttgart, New York
18. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D et al. (2001) Perzentile für den Bodymass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedenster deutscher Stichproben.
Monatsschr Kinderhk149 (8): 807-818
19. Marshall WA, Tanner JM (1969) Variation in the Pattern of pubertal changes in girls.
Arch Dis Child 44: 291-303
20. Marshall WA, Tanner JM (1969) Variation in the Pattern of pubertal changes in in boys.
Arch Dis Child 45: 13-23
21. Martin R (1924) Anthropometrie. Sonderbeilage zu den Veröffentlichungen des Reichsgesundheitsamtes 1923,

Körpermessungen und Wägungen an deutschen Schulkindern, 2. Teil

22. Martin R (1929) Anthropometrie. J. Springer, Berlin
23. Meigen C, Keller A, Gausche R, Kromeyer-Hauschild K, Blüher S, Kiess W, Keller E, (2008) Secular trends in body mass index in German children and adolescents: a cross-sectional data analysis via CrescNet between 1999 and 2006. Metabolism. 2008 57 (7): 934-939
24. Pirquet C v (1913) Eine einfache Tafel zur Bestimmung von Wachstum und Ernährungszustand bei Kindern. Zschr. f. Kinderheilk (6)
25. Prader A, Largo RH, Molinari L, Issler C (1989) Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. Helv ped Acta (43) Suppl 52: 1-125
26. Quételet A (1870) Anthropométrie, ou mesure des différentes facultés de l´homme. Muquardt, Bruxelles
27. Reinken L, Oost G v (1992) Longitudinale Körperentwicklung gesunder Kinder von 0 bis 18 Jahren. Klin Pädiat 204: 129-33
28. Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempé M et al. (1991) Body mass index variations: Centiles from birth to 87 years. Europ J Clin Nutr 45: 13-21
29. Siafarikas A, Hesse V (2001) Normwerte des Wachstums – ein Vergleich. Kinderärztl. Praxis, Sonderheft Wachstumsstörungen (72): 12-18
30. Stolzenberg H, Kahl H, Bergmann KE (2007) Körpermaße bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse de Kinder- und Jugendsurvey. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung- Gesundheitsschutz 50,: 659-669
31. Sudhoff K(1922) Geschichte der Medizin, Karger S Berlin
32. Tanner J M (1981) A history of the study of human growth. CaGoebel mbridge University Press, Cambridge
33. Tanner J M (1989)The first study of human growth:Christian Friedrich Jampert. Internat. Journ. of Anthropology 4 ,19-26

34. Vierordt K (1877) Physiologie des Kindesalters. In: Gerhardt C (Hrsg.)Handbuch der Kinderkrankheiten, Vol. 1: 59-91. Laupp, Tübingen

35. Voigt M, Fusch C, Schneider KT et al. (2003) Zur Berücksichtigung von Körperhöhe und Körpergewicht der Mutter bei der Klassifikation der Neugeborenen nach Schwangerschaftsdauer und Gewicht. In: Zabransky S, (Hrsg.) SGA-Syndrom – Small for Gestational Age – Ursachen und Folgen. Marburg: Jonas Verlag; 128-140

36. Voigt M, Schneider KTM, Brinks H, Fusch Chr, Hoffmann W, Hesse V(2006)Analyse des Neugeborenenkollektivs der Jahre 1995-1997 der Bundesrepublik Deutschland 11. Mitteilung: Unterschiede im somatischen Entwicklungsstand Neugeborener unter Berücksichtigung des Herkunftslandes der Mutter. Geburtshilfe Frauenheilkd 66, 391-399

37. Voigt M, Rochow N, Hesse V, Olberts D, Schneider KTM, Jorch G (2010) Kurzmitteilung zu den Perzentilwerten für die Körpermaße der Neugeborenen. Zt. Geburtsh Neonatal; 214:24-29

38. Zabransky S (2005) Saarländische Wachstumsstudie (SWS 1994-2002).Kinder-u. Jugendmed. 5:259-263

39. Zeller W (1938) Entwicklungsdiagnose im Jugendalter. Barth Verlag, Leipzig

Molekulare Ursachen von intrauteriner Wachstumsverzögerung - Mutationen von Transkriptionsfaktor-Genen und des IGF-I-Rezeptor-Gens beim Menschen

Roland Pfäffle und Wieland Kiess, Universitätskinderklinik Leipzig

Einleitung

Die Ursachen warum manche Kinder in der Fetalzeit weniger wachsen als andere sind vielfältig.

Äußere Umgebungsfaktoren und innere, genetische oder im weitesten Sinne biologische und biochemische Faktoren des mütterlichen und des kindlichen Organismus wirken wechselseitig und gemeinsam.

Zu den äußeren Einflussfaktoren gehören Hungersituation der Mutter, toxische Einflüsse wie Nikotin, Alkohol und manche Medikamente.

Zu den inneren Einflüssen zählen Hungerzustände, sei es Hungern des mütterlichen Organismus insgesamt oder uterine Mangelversorgung des Feten.

Zu den kindlichen inneren Faktoren gehören metabolische Faktoren wie Störungen der Blutbildung (Anämien) oder des Stoffwechsels. So sind z. B. Kinder mit Mukoviszidose bei Geburt geringfügig aber signifikant leichter als gesunde Kinder.

In den vergangenen Jahren wurden zunehmend aber genetische Faktoren des Feten identifiziert, die direkten Einfluss auf das intrauterine Wachstum haben. Zu den beiden besten untersuchten Gruppen von Genen, die das intrauterine Wachstum steuern, gehören Transkriptionsfaktoren der Hypophyse und des Hypothalamus sowie das Wachstumshormon-Insulin ähnliche Wachstumsfaktor- (GH/IGF) System (1). Diese kurze Übersichts-

arbeit soll einerseits einige der wichtigsten Gendefekte im Bereich der hypothalamen und hypophysären Transkriptionsfaktoren und andererseits Mutationen im Bereich des IGF1-Gens und des IGF1-Rezeptor-Gens darstellen. Dabei soll betont werden, dass diese Auswahl willkürlich und vom wissenschaftlichen Interesse der Autoren geleitet ist, andererseits aber auch das derzeitige wissenschaftliche Dilemma auf diesem Fachgebiet aufzeigt:

Genom-weite-Assoziations-Studien haben gezeigt, dass sehr viele Gene (wahrscheinlich mehrere hundert) die Endlänge eines individuellen Menschen beeinflussen. An diesen Daten, die in Studien an Erwachsenen erhoben wurden, lässt sich extrapolieren, dass auch das intrauterine Wachstum von einer Vielzahl von Genen beeinflusst wird. Dabei ist der individuelle Effekt eines einzelnen Gens auf das Wachstum relativ klein, was erklärt, warum die Bedeutung dieser genetischen Einflüsse in früheren Jahren noch nicht erfasst war (2).

Genom-weite-Assoziationsstudien

Mehrere Konsortien von internationalen Wissenschaftlergruppen haben sich in den vergangenen drei Jahren mit Genom-weiten-Assoziationsstudien zum Thema ´genetischer Einfluss auf die Endlänge des Menschen´ befasst. Dabei wurde eine Vielzahl von Genen entdeckt, die einen mittelbaren oder unmittelbaren Einfluss auf das menschliche Wachstum bzw. die Endlänge eines Individuums haben (2). Ernüchternd sind diese Studien, weil entsprechende genetische Einflüsse nur durch die Kompilation von einer großen Fallzahl von Probanden, schließlich durch Meta-Analysen und sog. High Through Put-Technologien möglich geworden ist. Wie bereits erwähnt, ist der individuelle Effekt

eines einzelnen Gens auf das Wachstum verschwindend gering und beläuft sich selbst bei als wichtig erkannten Wachstumsgenen auf wenige Millimeter oder allenfalls ein bis zwei Zentimeter der Endlänge eines Individuums. Interessant ist auch, dass wenn man sich alle GWA-Studien detailliert ansieht, die klassischen Hormon-Signalkaskaden in diesen Studien eher unterrepräsentiert sind. Dies bedeutet, dass für das Wachstum an sich sehr viel eher und mehr biologische Prozesse auf Zellebene als endokrine Regulationsprozesse eine Rolle spielen. Dennoch soll in dieser Übersichtsarbeit der Fokus auf die Besprechung der Mutationen im Bereich der Transkriptionsfaktoren des Hypothalamus und der Hypophyse sowie auf Mutationen des IGF Systems, und hier besonders des IGF1 und des IGF1-Rezeptors gelegt werden. Im Übrigen sei auf ein soeben erschienenes Buch zum Thema ´Genetik des Wachstums´ verwiesen (3).

Biologie und klinischer Phänotyp

Transkriptionsfaktoren

In den letzten 15 Jahren ist die Bedeutung von Transkriptionsfaktoren bei der Entwicklung der Hypophyse und der die individuellen hypophysären Hormone synthetisierenden Zelltypen der Hirnanhangsdrüse erkannt worden. Die Entwicklungsgeschichte der Hypophyse bei Maus und Mensch wird zunehmend besser verstanden. Tabelle 1 listet einige der einzelnen Transkriptionsfaktoren, die auf die Hypophysenentwicklung und die Ausprägung der die individuellen Hormone sezernierenden Zellen Auswirkungen haben, auf (Tabelle 1). Die Regulation der Entwicklung der Hypophyse ist für den Organis-

mus von großer Bedeutung, da über die Hypophyse nicht nur das Wachstum sondern auch Stoffwechselprozesse, die Pubertätsentwicklung, die Fertilität und Reproduktion sowie Stressantworten und die Laktation gesteuert werden. Die Zellen der Hypophyse produzieren für diesen Zweck neben dem Wachstumshormon (GH), das Prolaktin, TSH, LH und FSH sowie ACTH und TSH. Die Ontogenese dieser Zellsysteme der Adenohypophyse wird über Einflüsse benachbarter Neurone und Gewebe sowie durch zelluläre Signalmoleküle und eben Transkriptionsfaktoren orchestriert (4). Mutationen der Transkriptionsfaktoren LHX3 und 4, PROP 1 und PIT! (POU1F1) wirken sich in unterschiedlichen Entwicklungsstufen der Hypophysenentwicklung auf unterschiedliche Art und Weise aus. Ein Ausfall von einem oder mehreren Hypophysenhormonen sowie Entwicklungsstörungen des Mittelgesichts, der Gehirnentwicklung und der Halsorgane sind Folgen von solchen Mutationen. Die doch sehr beachtliche Heterogenität in Bezug auf die klinische Ausprägung der Störungen und den Phänotyp legt nahe, dass andere Gene (genetischer, ethnischer Hintergrund), Umweltfaktoren und stochastische Abläufe für die jeweilige Ausprägung der Störung eine Rolle spielen. Die klinischen Krankheitsbilder und ihre Behandlung werden an anderer Stelle ausführlich dargestellt (4).

Die Bedeutung des Insulin-ähnlichen-Wachstumsfaktor (IGF) Systems für das intrauterine Wachstum

In den 90er Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurden durch Experimente mit knock out Mäusen die Grundlagen für das Verständnis des IGF Systems gelegt: Die Deletion von individuellen Komponenten des IGF Systems führt bei der Maus zu

klar unterscheidbaren Phänotypen: So führt z. Bsp. die Deletion des IGF-I Gens (komplette, homozygote knock out Mäuse) zu einer Reduktion der Geburtsgröße der betroffenen Mäuse um ca. 40 %. Die komplette Deletion des IGF-I-Rezeptor Gens führt dagegen zu einer Reduktion des Geburtsgewichts und der Geburtslänge um ca. 60 %. In Tabelle 2 sind die Effekte von Gen-Deletionen innerhalb des IGF-Systems bei Mäusen aufgelistet. Es wurde aus diesen Studien an knock out Tieren klar, dass je nach deletiertem Gen individuelle Organsysteme mehr oder weniger von der Wachstumsrestriktion betroffen waren. So führt z. B. der Verlust des IGF-I-Rezeptor Gens insbesondere auch bei der Maus zu einer dramatischen Reduktion der Masse der Skelettmuskulatur. Entsprechend sterben Tiere mit einem kompletten (homozygoten) IGF-I-Rezeptor knock out Phänotyp sehr häufig rasch nach Geburt an Atemversagen, da das Zwerchfell nur verkümmert ausgebildet und für eine ordnungsgemäße Atmung zu schwach ist.

IGF-I Gen

Einen prismatischen Fall eines Patienten mit einem heterozygoten Defekt des IGF-I-Gens publizierten Wissenschaftler aus London. Der betroffene Junge wies einerseits eine schwere intrauterine Wachstumsverzögerung, andererseits ein postnatales Wachstumsversagen mit einer extremst niedrigen Endlänge auf. Schließlich war für diesen Patienten eine schwere mentale Retardierung und eine komplette sensoneuronale Taubheit charakteristisch (5). Es scheint, dass IGF-I Genmutationen beim Menschen sehr selten sind, was den Gedanken nahe legt, dass das IGF-I- Gen hoch konserviert ist und Veränderungen des Gens möglicherweise bereits zum intrauterinen Fruchttod führen

könnten. Dennoch sind inzwischen von mehreren Arbeitsgruppen weitere Patienten mit IGF-I-Gendefekten identifiziert worden: bei Kindern mit SGA und Mikrozephalie, deren Wachstum postnatal sich weiter verlangsamt und die eine sensoneuronale Taubheit und eine globale Entwicklungsverzögerung aufweisen, sollte nach dem Vorliegen eines IGF-I-Gendefekts gescreent werden (6).

IGF-I-Rezeptor Gen

Im Jahr 2003 gelang es einer Arbeitsgruppe von Wissenschaftlern aus den USA, Frankreich und Deutschland die ersten Patienten mit IGF-I- Rezeptor Genmutationen zu identifizieren (7). In den vergangenen Jahren haben Arbeitsgruppen aus verschiedenen Ländern weitere Patienten mit IGF-I-Rezeptor Mutationen identifiziert. Interessanterweise wurden dabei Genmutationen entdeckt, die nahezu jede Funktion des IGF-I-Rezeptors betreffen (Tabelle 3). So sind Mutationen bekannt, die die Biosynthese und den intrazellulären Transport des Rezeptors stören. Außerdem wurden Mutationen identifiziert, die die Signaltransduktion über den IGF-I-Rezeptor über die Autophosphorylierung des Rezeptors stören. Ein sog. nonsense mediated RNA decay, also eine Instabilität der RNA, die für den IGF-I-Rezeptor kodiert, wurde ebenso beschrieben wie Störungen im Bereich der Bindungsstelle des IGF-I-Rezeptors. Eine solche Störung führt zu einer verminderten Bindung des Liganden, IGF-I, an den Rezeptor und damit zu einer geringeren Aktivierung des Rezeptors. Die vielleicht interessanteste Genmutation des IGF-I-Rezeptors, die bisher beim Menschen beschrieben wurde, betrifft eine Mutation, die dazu führt, dass die Vorstufe des Rezeptorproteins in der Zelle nicht ordnungsgemäß prozessiert wird und nicht aktiv durch die verschiedenen

Organellen der Zelle transportiert wird. Damit kommt es zu einer Akkumulation der prämaturen Rezeptorform im endoplasmatischen Retikulum. Interessant ist auch, daß bisher mehr Mädchen als Knaben als IGF-I-Rezeptor-Genmutationsträger identifiziert worden sind. Die Ursache für diese Geschlechtsabhängigkeit bzw. Mädchenwendigkeit ist derzeit unklar. In Tabelle 3 sind die Prinzipien der IGF-I-Rezeptor Physiologie, für die jeweils Genmutationen beim Menschen beschrieben worden sind, aufgelistet und die dazu gehörigen Referenzen angegeben (7, 8).

Therapieüberlegungen: **Therapie von Patienten mit Mutationen von Transkriptionsfaktoren**

Störungen von Transkriptionsfaktoren die die Entwicklung der Hypophyse stören, führen zu klassischen Ausfällen der Hypophysenfunktion.

Interessanterweise ist besonders für PROP1- Mutationen ein konsekutiver Ausfall von Zellsystemen eher die Norm als die Ausnahme: Dies bedeutet, dass ein Kind zunächst mit den klinischen Zeichen des Ausfalls eines einzelnen Hormons (z. B. Wachstumshormon) auffallen kann, dass bei demselben Kind aber zu erwarten ist, dass weitere zelluläre Systeme wie z. B. die kortikotropen Zellen im Verlauf des Lebens ausfallen. Auch tumorartige Auftreibungen der Hypophyse kommen bei Patienten mit PROP1 Mutationen vor und sind transienter Natur, bedürfen also keiner neurochirurgischen Intervention! Die Betreuung von Patienten mit nachgewiesenen Mutationen der beschriebenen Transkriptionsfaktoren bedarf also einerseits des Wissens um die Möglichkeit des konsekutiven Ausfalls mehrerer Hormonsysteme der Hypophyse als auch die kontinuierliche Betreuung und

longitudinale Begleitung dieser Patienten. Die Behandlung folgt der für den Endokrinologen gut etablierten und routinemäßig anzubietenden Substitutionstherapie der jeweiligen Hypophysenhormone bzw. deren peripherer Zielhormone (Schilddrüsenhormon, Hydrokortison).

Therapie von Patienten mit IGF-I- oder IGF-I-Rezeptor Mutationen

Als ´orphan drug´ wird in klinischen Studien, die wenigen Standorten weltweit vorbehalten bleiben sollten, IGF-I für die Substitution beim Ausfall des IGF-I Gens bereit gehalten. IGF-I bzw. seine Kombination mit seinem wichtigsten Trägerprotein (IGFBP3) wurde außerdem für Patienten mit einer sog. Wachstumshormonresistenz zugelassen. Bedauerlich ist, dass gerade in Ländern, in denen eine bedeutendere Zahl von Patienten mit IGF-I- bzw. Wachstumshormon-Rezeptor (GHR)-Mutationen zu vermuten sind (China, Indien, Lateinamerika), eine IGF-I-Substitutionstherapie derzeit nicht verfügbar ist.

Für Patienten mit IGF-I-Rezeptor Genmutationen wurde interessanterweise gefunden, dass ein gewisser Therapieeffekt von Wachstumshormon auf Wachstum und Entwicklung der betroffenen Kinder zu verzeichnen ist. Relativ hoch dosierte Wachstumshormontherapie (50 µg /kg /Tag) vermag in einzelnen Fällen die Wachstumsgeschwindigkeit der betroffenen Patienten zu erhöhen. Es ist aber wichtig zu wissen, dass in der Gruppe der Kinder mit SGA (intrauteriner Wachstumsverzögerung), Patienten, die IGF-I-Rezeptor Genmutationen tragen, in aller Regel eine geringere Antwort auf eine Wachstumshormontherapie zeigen als Patienten deren intrauterine Wachstumsverzögerung durch andere Ursachen bedingt ist. In der

Leipziger SGA-Kohorte beträgt z. B. das Aufholwachstum von Patienten mit SGA unklarer Genese auf eine Dosis von ca. 50µg / kg /Tag rekombinanten Wachstumshormon eine Veränderung von 0,6 SDS im ersten Jahr. Patienten mit SGA, die einen IGF-I-Rezeptor Gendefekt tragen, wachsen im ersten Jahr einer gleich dosierten Wachstumshormontherapie ebenfalls schneller als ohne Wachstumshormontherapie, allerdings ist das Aufholwachstum nur ca. 50 % des Effekts, der bei Patienten ohne IGF1-Rezeptordefekt beobachtet wird (8). Dies unterlegt die Tatsache, dass die in Leipzig bekannten Patienten mit IGF-I-Rezeptordefekt im ersten Jahr der Wachstums-hormontherapie nur um 0,25 SDS an Größe gewinnen (8).

Zusammenfassung

Die Ursachen, warum manche Kinder in der Fetalzeit weniger wachsen als andere, sind sehr vielfältig. Je mehr die genetischen Ursachen für intrauterine Wachstumsstörungen bekannt werden, desto bessere Grundlagen für eine individuelle Therapieentscheidung können zur Verfügung gestellt werden. Es ist entsprechend derzeit vorauszusehen, dass die Erforschung der molekularen Ursachen von intrauteriner Wachstumsverzögerung bereits in naher Zukunft noch weitere und für den/die PatientIn entscheidende Konsequenzen für die Betreuung und Behandlung der betroffenen Patienten haben wird.

Da z. B. insgesamt ca. 2 % aller SGA-Patienten in den Niederlanden einen IGF-I-Rezeptordefekt tragen (persönliche Kommunikation Prof.Hokken-Koelega, Rotterdam), sind diese Kenntnisse durchaus von klinischer Relevanz für die tägliche Praxis.

Es muss erarbeitet werden, welche Dosen von Wachstumshormon bei den betroffenen Patienten zu einem akzeptablen Aufholwachstum führen, ohne Nebenwirkungen bei den Betroffenen nach sich zu ziehen.

Besonders hervorzuheben ist, dass Kinder mit intrauteriner Wachstumsverzögerung (SGA) häufig zusätzlich zur Wachstumsstörung eine ganze Reihe von möglichen gesundheitlichen und Entwicklungsproblemen zu meistern haben (9).

Eine inter-disziplinäre Versorgung der betroffenen Kinder unter Einbeziehung des Kinderarztes, des Kinderendokrinologen, des Neuropädiaters und anderer Fachdisziplinen ist deshalb unerlässlich.

Danksagung

Die Arbeit der Autoren wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), dem Bundesministerium für Bildung und Wissenschaft (BMBF), (IFB Adipositaserkrankungen, KN Adipositas), der Europäischen Union (EU) und dem SMWK Sachsen (LIFE Projekt, Landesexzellenzinitiative), sowie durch Unterstützung der Firmen Novo Nordisk, Pfizer, Sandoz, Merck, Serono, Ipsen, und Eli Lilly finanziert.

Literatur

(1) Wit J.M., Kiess W., Mullis P. Genetic evaluation of short stature. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 25: 1-18 (2011)

(2) Perola M. Genome-wide association approaches for identifying loci for human height genes. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 25: 19-24 (2011)

(3) Kiess W., Pfaeffle R. Genetics of growth. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. Volume 25: No 1, (2011)

(4) Pfaeffle R, Klammt J. Pituitary transcription factors in the aetiology of combined pituitary hormone deficiency. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 25: 43-60 (2011)

(5) Woods KA, Camacho-Hübner C, Savage MO et al. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion oft he insulin like growth factor gene. New Engl J Med 335: 1363-1367

(6) Netchine I, Azzi S, Le Bouc Y et al. IGF-I molecular anomalies demonstrate ist critical role in fetal, postnatal growth and brain development. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 25: 181-190 (2011)

(7) Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A. et al. IGF-I- receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. New Engl J Med 349: 2211-2222 (2003)

(8) Klammt J, Kiess W, Pfaeffle R. IGF-I receptor mutations as cause of SGA. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 25: 191-2006 (2011)

(9) Kiess W, Chernausek SD, Hokken-Koelega ACS (Eds.) Small for gestational age – causes and consequences. In: Pediatric and Adolescent Medicine Series, Eds. W. Kiess, D. Branski, Volume 13, Karger Verlag, Basel, 2009

Wachstumsfaktoren in der feto-plazentaren Einheit und im postnatalen Serum: Endet die Programmierung mit der Geburt?

Axel Hübler, Universitätskinderklinik Jena

Hintergrund:

Bereits 1994 wiesen *Langford, Blum et al.* nach, dass Mangelversorgung im kindlichen Kompartiment Konzentrationen insulin-ähnlicher Wachstumsfaktoren beeinflusst (Eur J Clin Invest, 1994). Die Plazenta trägt zum fetalen Pool einer Anzahl von Wachstumsfaktoren bei. Nabelschnurwerte endokrinologischer Faktoren reflektieren fetale, plazentare und maternale Einflussfaktoren und Interaktionen. Extrafetale Quellen für Wachstumsfaktoren entfallen mit der Geburt, und das Neugeborene muss alle prinzipiellen Lebensvorgänge einschließlich des Aufbaus einer hormonellen Regulation autonom realisieren. Für definierte Patientengruppen ist diese postnatale Situation unphysiologisch (Frühgeborene) oder mit einer erhöhten Gefährdung verbunden (Reifgeborene, die als SGA oder LGA klassifiziert werden). In diesem Zusammenhang können Kenntnisse über die Dynamik der Veränderungen von Serumkonzentrationen endokrinologischer Faktoren während des Übergangs vom intra- zum extrauterinen Leben und die Überprüfung von Verbindungen zur neonatalen Morbidität dazu dienen, das pathophysiologische Verständnis für einzelne Erkrankungen zu verbessern und Behandlungsstrategien zu prüfen.

Methode:

- Untersuchungen zur dualen in-vitro-Perfusion der Plazenta (n=8) mit Probeentnahmen aus der fetalen und der maternalen Seite; umbilikale Messungen nach Einlingsschwangerschaften (n=77);
- Längsschnittuntersuchungen neonatologischer Risikopatietnen (n=229).
- Bestimmung von IGFs, IGFBPs, anteilig Insulin, Ghrelin, Adiponectin mittels Immunoassays.

Ergebnisse:

Anhand einer 120minütigen in-vitro-Perfusion zeigte sich, dass die Plazenta zum fetalen Pool von IGF-I, IGFBP-2 und in geringerem Umfang von IGFBP-1 beiträgt.

Plazentares IGF-II, IGFBP-3 und Ghrelin werden nur auf der maternalen Seite freigesetzt, so dass kein direkter Einfluss dieser plazentaren Faktoren auf die fetale Entwicklung zu bestehen scheint.

Im Nabelschnurblut bestehen Assoziationen von IGF-I und IGFBP-1 (sowie Insulin) mit Geburtsparametern reifer Neugeborener.

Ein Zusammenhang zwischen maternalem Nikotinabusus in der Schwangerschaft und reduzierten Geburtsparametern (Body Mass Index und Kopfumfang) war für Adiponectin nachweisbar.

In den ersten Lebenstagen sind hohe Konzentrationen von IGFBP-2 und niedrige Konzentrationen von IGF-I messbar.

Während der ersten drei Lebensmonate kommt es im kindlichen Serum zu einer Umschaltung von den fetalen IGFBPs 1 und 2 zum adulten IGFBP-3. IGF-Serumkonzentrationen in den ersten Lebenswochen werden beeinflusst durch Wachstumsretardierung (niedrigeres IGF-I), akute und chronische neonatale Atemstörungen (niedriges IGF-II), Retinopathia prematurorum > Grad 2 (niedriges IGF-I), Dexame-thasontherapie (hohes IGFBP-1).

Diskussion:

Barker schrieb in Bezug auf „Programming": *„Adaptations to undernutrition that occur during development permanently alter the structure and function of the body."* (British Medical Bulletin, 2001). Ob Messungen von Serumkonzentrationen ausgewählter Wachstumsfaktoren dabei epigenetische Phänomene reflektieren könnten, welche permanente Funktionsänderungen bedingen, ist unklar.

Dargestellte Ergebnisse und aktuelle Studien weisen zunächst darauf hin, dass die neonatale Morbidität in den ersten Lebenswochen Einfluss auf die Serumkonzentrationen, insbesondere von IGFs und IGFBPs, hat.

Ullrich-Turner-Syndrom (UTS): Problematik im Kindes- und Erwachsenenalter

Nikolaus Stahnke, Endokrinologikum Hamburg

Die phänotypisch weiblichen Patienten mit Ullrich-Turner-Syndrom (UTS) haben eine

- Gonadendysgenesie,
- einen Kleinwuchs und
- unterschiedlich häufig Dysmorphiezeichen.

1. **Häufigkeit: 1: 2000 – 1: 2500** weibliche Lebendgeborene.

2. **Chromosomale Befunde**:

Ein normales X-Chromosom ist vorhanden, das andere Geschlechtschromosom fehlt komplett (bei etwa 50% der Patienten) oder partiell oder ist strukturell verändert oder es liegt ein Mosaik vor (bei etwa 20% der Patienten).

Bei 2 - 8% ist ein **Y-Chromosom** vorhanden, damit besteht ein Risiko, ein **Gonadoblastom** zu entwickeln.

Bis zu 99 % aller Feten mit UTS überleben die 28. SS-Woche nicht, ein UTS-Fet ist unter 10-15 Spontanaborten.

75% der Wachstumsstörung sowie einige somatische Befunde bei UTS sind Folge einer Haploinsuffizienz des sog. **SHOX–Gens**, es liegt am distalen Ende der pseudoautosomalen Region des X- bzw. Y-Chromosoms.

3. **Klinische Befunde**

Patienten mit UTS zeigen in unterschiedlichem Ausmaß **Dysmorphiezeichen**: Antimongoloide Augenstellung, Epicanthus, Ptosis, Ohrmuscheldysplasie, tiefer Ohransatz, tiefer Haaransatz, inverser Haarstrich, Pterygium, hoher Gaumen, Mikrognathie, Schildthorax, weit auseinander stehende Mamillen, Lymphödem. Die Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp ist gering.

Die Körperstatur ist disproportioniert, der Quotient aus Sitzhöhe zu Beinlänge (Ratio vom oberen zu unterem Körpersegment) ist erhöht. Vorhanden sind oft Cubitus valgus, verkürzte Metacarpalia und Metatarsalia, eine Madelungsche Deformität und eine Skoliose (2-5,11,13,16,22).

4. **Spontaner Wachstumsverlauf**

Bei fast jeder Patientin mit UTS liegt ein ***Kleinwuchs*** vor. Die Kinder werden bereits klein geboren. Nach der Geburt nimmt die Wachstumsgeschwindigkeit weiter ab, ein puberaler Wachstumsspurt bleibt aus. Ohne Behandlung erreichen sie eine Endgröße, die etwa 20 cm unterhalb der Norm liegt. Die mittlere Erwachsenengröße beträgt bei deutschen Patientinnen mit UTS **146.3 cm** (15).

5. **Behandlung mit Wachstumshormon**

Ein Wachstumshormonmangel liegt hier nicht vor (2,21-22). Eine **Behandlung mit Wachstumshormon** ist inzwischen dennoch die anerkannte Standardtherapie des Kleinwuchses bei UTS. Vorbild war die amerikanische Studie von R. Rosenfeld 1998 (18). Eingesetzt wurde zusätzlich zu Wachstumshormon das anabole Hormon Oxandrolon. Ähnlich strukturiert war eine

deutsche Untersuchung (20). Inzwischen steht Oxandrolon für die Therapie nicht mehr zur Verfügung.

Die anerkannte mittlere **Wachstumshormon–Dosis** beträgt **0.045-0.05 mg/kg/d** bzw. **1.4 - 1.5 mg/qm/d** (1,4). In den USA sind auch höhere Dosen bis 0.057 mg/kg üblich (2-3).

Mit den mittleren Dosen kann bei frühem Beginn eine Verbesserung der Endgröße von Patienten mit UTS um 8-10 cm erreicht werden (4,22) (Abb. 1 und 2).

Die z.T. sehr hohen Dosen (bis zu 0.09 mg/kg/Tag) in einzelnen holländischen Studien (24) können aus Sicherheitsbedenken nicht empfohlen werden.

Der Therapieerfolg hängt ab:

- von der Zielgröße auf Grund der Elterngröße,
- vom Alter der Patienten (je jünger, um so besser),
- von der Dauer der Therapie und
- von der GH-Dosis.

Eine wachstumsfördernde Behandlung bei UTS sollte aber möglichst früh beginnen, und zwar, wenn die Körpergröße unter die 3. Perzentile fällt.

Die Patienten haben dann im Pubertätsalter schon einen Großteil des Aufholwachstums hinter sich und ihr Längendefizit schon erheblich reduziert, so dass zeitgerecht mit einer niedrigen Sexualsteroidsubstitution begonnen werden kann (15-17,20-22,24). Die Behandlung mit Wachstumshormon bei UTS in den empfohlenen mittleren Dosen ist relativ sicher (20-22).

6. **Pubertätsinduktion**

Es war lange umstritten, wann die **Pubertät** bei Mädchen mit UTS induziert werden soll, wenn sie nicht spontan auftritt. Bekanntlich können auch niedrige Östrogendosen die Reifung des Knochenalters beschleunigen und damit die Endgröße verschlechtern. Man hatte daher empfohlen, die **Pubertätsinduktion** zu verschieben.

Bei einem UTS sind die **Ovarien** bis zum 3. Schwangerschaftsmonat normal entwickelt, ab dann kommt es zu einer Degeneration der Oocyten mit zunehmender bindegewebiger Umwandlung der Ovarien (sonographisch strangförmige Gonaden = „streak"-Gonaden) oder Ovarien sind gar nicht mehr auffindbar.

Die meisten Patienten mit UTS haben einen hypergonadotropen ***Hypogonadismus.*** Bei der Mehrzahl der Patientinnen muss die Pubertät durch Sexualsteroide induziert werden (Tab.1).

Bei 12-30% kommt es jedoch zu einer spontanen Pubertätsentwicklung mit Menstruationen in 2-11% , besonders häufig bei einem 45,X/46,XX – Mosaik.

Später versiegt jedoch meistens die ovarielle Funktion. In einer großen italienischen Multicenter-Studie bekamen 16.1 % der Patienten spontan eine Pubertätsentwicklung mit Menarche im Alter von 13.2 Jahren, bei einem Skelettalter von 12.9 Jahren (14). Follikel in den Ovarien ließen sich vielfach auch noch im Pubertätsalter nachweisen, besonders bei jüngeren Patienten mit niedrigeren FSH-Werten (22).

Nur bei 2-7 der UTS-Patienten kommt es zu einer spontanen Schwangerschaft, allerdings mit erhöhtem Risiko.

Die Abortrate betrug 40 – 60%, bei 33-37% hatten die Neugeborenen eine chromosomale Störung (vor allem Down-Syndrom, UTS) oder Herzfehler. Bei der Schwangeren können kardiale Komplikationen auftreten.

Bei nachweisbaren Ovarien wird eine **Kryopräservation von Oocyten und spätere Reimplantation** diskutiert, die Entnahme sollte aber vor dem 12.-13. Lebensjahr erfolgen, um der späteren Degeneration zuvorzukommen. Außerdem ist eine Eispende mit in vitro Fertilisation möglich, der Uterus muss dann mit höheren Östrogendosen entsprechend vorbereitet werden (2,4-5,8,12-14,16,22).

Tab. 1: Sexualsteroid-Substitution bei UTS

1.Jahr:		
Monat 0 – 5:	*Östradiolvalerat*	*0.2 mg*
Monat 6 – 12:	*Östradiolvalerat*	*0.5 mg*
***2. Jahr**:*		
Östradiolvalerat		*1.0 mg Tag 1-25*
Chlormadinonacetat		*2.0 mg Tag 14-25*
3. Jahr:		
Östradiolvalerat		*1.5 mg Tag 1-25*
Chlormadinonacetat		*2.0 mg Tag 14-25*
danach		
konj. Östrogene 1.25 mg	+	*Medrogeston 5.0 mg*
oder		
Östradiovalerat 2.0 mg	+	*Levonorgestrel 0.15 mg*

Präparate	
Östradiolvalerat	*0.4% Lösg. 9 g* (Tropfen, Apotheke): 1 Tr. = 0.1 mg
Östradiolvalerat	*Estradiol 2 mg*
Chlormadinonacetat	*Chlormadinon 2 mg*.
Östradiolvalerat + Dydrogesteron	*Femoston 2/10*
Östradiolval. + Levonorgestrel	*Cyclo-Progynova N*

7. **Komorbiditäten**

Bis zu 50% der Patienten mit UTS haben ***Herz-, Kreislaufprobleme*****,** besonders Patienten mit einem 45,X-Karyotyp sind betroffen. Häufig liegt eine bikuspidale Aortenklappe vor (bei 16-38%), daraus kann sich bei etwa 3 % eine Aortenstenose oder –Insuffizienz entwickeln, eine Aortenisthmusstenose wird bei 11- 41 % der Patienten gesehen. Viel häufiger als bisher angenommen kommt es bei Patienten mit UTS zu einer Dilatation der Aorta, bei bis zu 28 - 40 % wurde sie im MR nachgewiesen, insgesamt 50% haben im MR einen veränderten Aortenbogen, mehr als 50% der betroffenen Patienten waren jünger als 21 Jahre, 80 % hatten einen 45,X-Chromosomensatz.

Ein **Hypertonus** bestand bei 20-50% der Patienten, auch bei noch normalem Blutdruck fehlte bereits der nächtliche Druckabfall im Schlaf. Das Risiko, eine Aortendissektion und Ruptur zu entwickeln, ist erhöht bei Patienten mit Aortendilatation, Hypertonus, einer pathologischen Aortenklappe, einer Coarctatio oder einer anderen Herzfehlbildung.

Die Prävalenz einer Aortendissektion bei UTS liegt bei 1-2%, die Inzidenz ist 6mal häufiger als in der allgemeinen Bevölkerung, bis zu 60% der betroffenen Patienten sind jünger als 21 Jahre (2-4,6-7,10, 22).

Eine rezidivierende **Otitis media** ist bei Kindern (vor allem bei Vorschulkindern) und Erwachsenen häufig. Ursache ist eine Wachstumsstörung der Schädelbasis.

Eine ***Schallleitungsschwerhörigkei****t* ist bei etwas mehr als der Hälfte der UTS-Kinder mit Ohrinfektionen die Folge . Bereits im Alter von 6 Jahren kann auch eine Innenohr-

schwerhörigkeit auftreten im mittleren Frequenzbereich. Mit dem Alter nimmt die Innenohrschwerhörigkeit deutlich zu, Frauen über 35 Jahre sind in 61 % davon betroffen, zusätzlich auch im Hochfrequenzbereich (Abb.3). Insgesamt haben 50 – 90 % der Frauen mit UTS eine Hörstörung (2,4-5,9,11,13,16,22).

Fehlbildungen von *Nieren* und ableitenden Harnwegen sind bei Patienten mit UTS 9mal häufiger als in der Normalbevölkerung. Bis zu 40% der Patienten sind davon betroffen. In 7-10% liegt eine Hufeisenniere, in 6 % eine Doppelniere vor. Eine Nierenarterienstenose fand man in 37 %.

Nur 8% der Patienten mit diesen Fehlbildungen mussten operativ behandelt werden. Oft leiden UTS-Patienten an einer **Pyeolonephritis** (4-5,11,13,22).

Die ***Kohlenhydrattoleranz*** ist bei 25-60% der Patienten gestört, schon Vorschulkinder können davon betroffen sein. Bei bis zu 50% ist unabhängig vom Körpergewicht eine Insulinresistenz nachweisbar. Das Risiko, einen Diabetes mellitus zu entwickeln, ist bei UTS 2 - 4.4 fach erhöht. Bei etwa 15 % der Patienten tritt ein Typ 2-Diabetes auf (2,4-5,11, 20,22).

Autoimmunerkrankungen sind bei UTS häufiger, besonders bei Patienten mit dem Isochromosom X-Karyotyp . Die Inzidenz einer autoimmunen *Schilddrüsenerkrankung* steigt mit dem Alter, selten sind Kinder unter 10 Jahren darunter.

Schilddrüsenautoantikörper findet man bei 22 - 50% der UTS-Patienten, eine **Hypothyreose** bei 10-30 % im Erwachsenenalter. Eine ***rheumatoide Arthritis*** tritt sechsmal häufiger auf als in der Normalbevölkerung.

Die Inzidenz von ***Morbus Crohn* und *Colitis ulcerosa*** ist erhöht, insgesamt ist bei diesen Patienten eine entzündliche

Darmerkrankung 2-3mal häufiger als in der Normalbevölkerung. 4-8% der UTS-Patienten leiden an einer ***Zoeliakie***. Häufig sind die Leberenzyme im Blut erhöht, das ist bei erwachsenen Frauen mit UTS in bis zu 80% der Fall. Eine ***Lebercirrhose*** wird bei UTS 5mal häufiger gesehen (2,5,11,13,16,22).

8. **Psychointellektuelle Befunde**

Bei UTS-Patienten mit einem Ringchromosom kann die ***Intelligenz*** vermindert sein, sonst haben aber diese Patienten eine normale Intelligenz, ein hoher Prozentsatz studiert, bevorzugt werden Berufe in der Kinder- und Gesundheitsfürsorge gewählt. Aber es können Teilleistungsschwächen bei nicht-verbalen Fähigkeiten vorliegen, bei der Fähigkeit, sich räumlich zu orientieren, bei der Koordination von Handlungsabläufen, bei der visuel-len Wahrnehmungsfähigkeit und beim Rechnen.

Patienten mit UTS können emotional unreif und vermehrt ängstlich sein und können Schwierigkeiten im Aufbau von Beziehungen mit Gleichaltrigen haben, später als andere ziehen sie von zu Hause aus. Es können Aufmerksamkeitsdefizite vorliegen. Sie haben häufig ein negatives Körperbild.

Typische **Persönlichkeitsmerkmale** sind ferner eine hohe Stresstoleranz, Neigung zu Overcompliance, eine stärkere Abhängigkeit, eine begrenzte emotionale Kompetenz und ein geringes Selbstwertgefühl.

MR-Untersuchungen des ZNS ergaben bei UTS Hinweise auf Entwicklungsstörungen in der grauen Substanz in bestimmten Hirnregionen wie im Parietal- und Occipitallappen und in der präfrontalen Region (2-5,11,13,16,22).

9. **Malignomrisiken**

Abgesehen von dem Risiko eines **Gonadoblastoms** bei Patienten mit chromosomalem Y-Material haben UTS-Patienten kein generell erhötes Malignomrisiko. Ob das Risiko für Colon-carcinome erhöht ist, ist umstritten (5,13,22).

10. **Mortalität**

Die Mortalität ist bei Patienten mit UTS um das 3fache erhöht, die **Lebenserwartung** ist um etwa 13 Jahre verkürzt, besonders bei einem 45,X- und isoXq-Karyotyp.

In etwa 50% war die Todesursache eine Herzkreislauf-erkrankung (16,19, 22-23).

Literatur

1. Binder G (2010) Störungen des Wachstums. In: Hiort O, Danne TH, Wabitsch M (Hrsg.) Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie. Springer Berlin, Heidelberg, S. 262 – 281

2. Bondy CA (2007) Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study group. J Clin Endocrinol Metab 92: 10-25

3. Davenport ML (2010) Approach to the patient with Turner syndrome.
J Clin Endocrinol Metab 95: 1487-1495

4. Donaldson MDC, Gault EJ, Tan KW, Dunger DB (2006) Optimising management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer.
Arch Dis Child 91: 513-520

5. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JAH (2002)

Turner's syndrome in adulthood. Endocrine Reviews 23: 120-140

6. Gravholt CH, Hansen KW, Erlandsen M, Ebbehoj E, Christiansen JS

(2006) Nocturnal hypertension and impaired sympathovagal tone in Turner syndrome. J Hypertens 24: 353-360

7. Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stockholm K et al. (2006) Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. Cardiol Young 16: 430-436

8. Hreinsson JG, Otala M, Fridström M, Borgström B, Rasmussen C, Lundquist M, Tuuri T, Simberg N, Mikkola M, Dunkel L, Hovatta O (2002) Follicles are found in the ovaries of adolescent girls with Turner's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 87: 3618 – 3623

9. Hultcrantz M (2003) Ear and hearing problems in Turner's syndrome. Acta Otolaryngol 123: 253-257

10. Lin AE, Lippe B, Rosenfeld RG (1998) Further delineation of aortic dilation, dissection, and rupture in patients with Turner syndrome. Pediatrics 102 (1): e12

11. Lippe BM, Saenger PH (2002) Turner syndrome. In: Sperling MA (ed.) Pediatric endocrinology, 2nd edit., Saunders, Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto, S. 519 – 564

12. Livadas S, Xekouki P, Kafiri G et al. (2005) Spontaneous pregnancy and birth of a normal female from a woman with Turner syndrome and elevated gonadotropins. Fertil Steril 83: 769-772

13. Ostberg JE, Conway GS (2003) Adulthood in women with Turner syndrome. Horm Res 59 : 211 – 221

14. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G (1997) Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 82: 1810 – 1813

15. Ranke MB (1998) Turner and Noonan Syndromes: Disease-specific growth and growth-promoting therapies. In: Kelnar CJH, Savage MO, Stirling HF, Saenger P (eds.) Growth disorders – Pathophysiology and treatment. Chapman & Hall Medical, London, S. 623 – 639

16. Ranke MB, Saenger P (2001) Turner's syndrome. Lancet 358: 309 – 314

17. Reiter EO, Blethen SL, Baptista J, Price L (2001) Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 86: 1936-1941

18. Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, Brasel JA, Burstein S, Cara JF, Chernausek S, Gotlin RW, Kuntze J, Lippe BM, Mahoney CP, Moore WV, Saenger P, Johanson AJ (1998) Growth hormone therapy of Turner's syndrome: Beneficial effect on adult height. J Pediatr 132: 319-324

19.Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD et al. (2008) Mortality in women with Turner Syndrome in Great Britain: A National cohort study.

J Clin Endocrinol Metab 93:4735-4742

20. Stahnke N, Keller E, Landy H and Serono study group (2002) Favorable final height outcome in girls with Ullrich-Turner syndrome treated with low-dose growth hormone together with

oxandrolone despite starting treatment after 10 years. J Pediatr Endocrinol Metab 15: 129-138

21. Stahnke N (2002) Wachstumshormontherapie beim Ullrich-Truner-Syndrom und beim Noonan-Syndrom. In: Zabransky S, Ranke MB (Hrsg.) Wachstumshormontherapie in der Pädiatrie - aktuelle und zukünftige Behandlungskonzepte. Palatium, Edition J&J, Mannheim, S. 69 – 82

22. Stahnke N (2004) Ullrich-Turner-Syndrom und Noonan-Syndrom Monatsschr Kinderheilk 1542: 517-527

23. Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH (2006) Prevalence, Incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome.
J Clin Endocrinol Metab 91: 3897-3902

24. Van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Stijnen T,Sas TCJ, Jansen M, Otten BJ, Hoorweg-Nijman JJG, Vulsma T, Stokvis-Brantsma WH, Rouwe CW, Reeser HM, Gerver WJ, Gosen JJ, Rongen-Westerlaken C, Drop SLS (2003) Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low estrogens. J Clin Endocrinol Metab 88: 1119-1125

Abbildungen

Abb.1: **Gewinn an Endgröße durch die Therapie**
(aus 22). 3 Therapiestudien: 17,18,20.
Die Patienten von Rosenfeld (18) waren am jüngsten, seine Dosis war am höchsten.
Die Patienten von Stahnke (20) waren relativ alt, die Dosis war am niedrigsten.
0.38 mg/kg/Woche = 0.54 mg/kg/Tag.- 0.33 mg/kg/Woche = 0.47 mg/kg/Tag.- 0.3 mg/kg/Woche = 0.43 mg/kg/Tag.- 0.2 mg/kg/Woche= 0.29 mg/kg/Tag. CA = chronologisches Alter.
OX = Oxandrolon

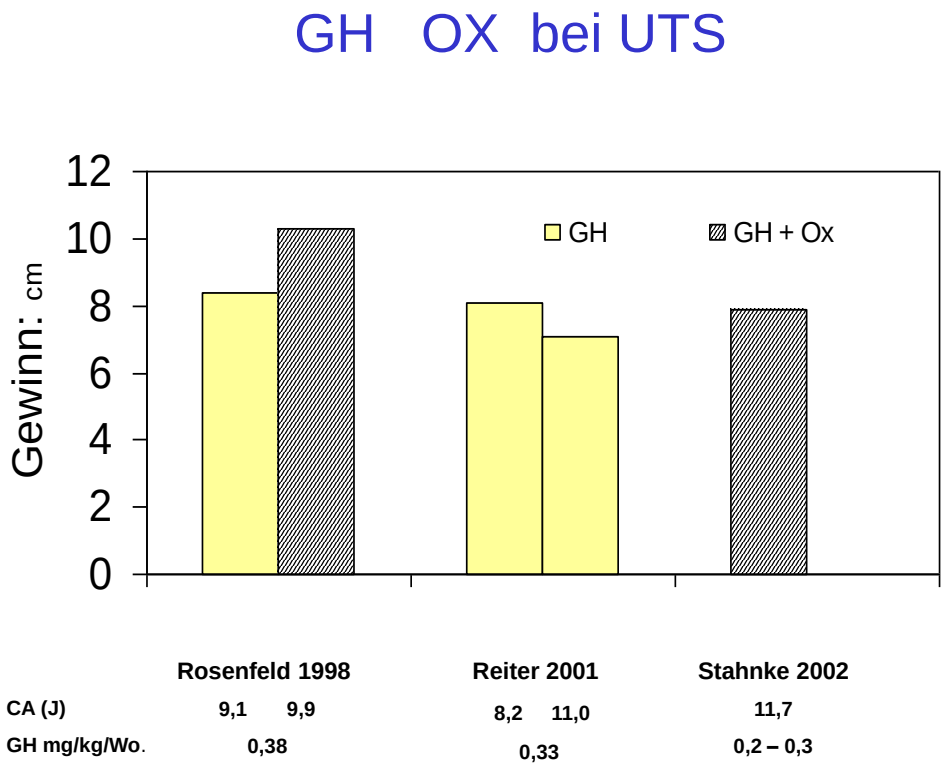


Abb.2: **Wachstumskurve einer UTS-Patientin** (aus 22). 18 E/qm/Wo. =0.029 mg/kg/Tag.- 21 E/qm/Wo. = 0.033 mg/kg/Tag. – 28 E/qm/Wo. =0.044 mg/kg/Tag.- 35 E/qm/Woche =0.056 mg/kg/Tag.- PAH = projizierte Endgröße ohne Therapie. OX = Oxandrolon

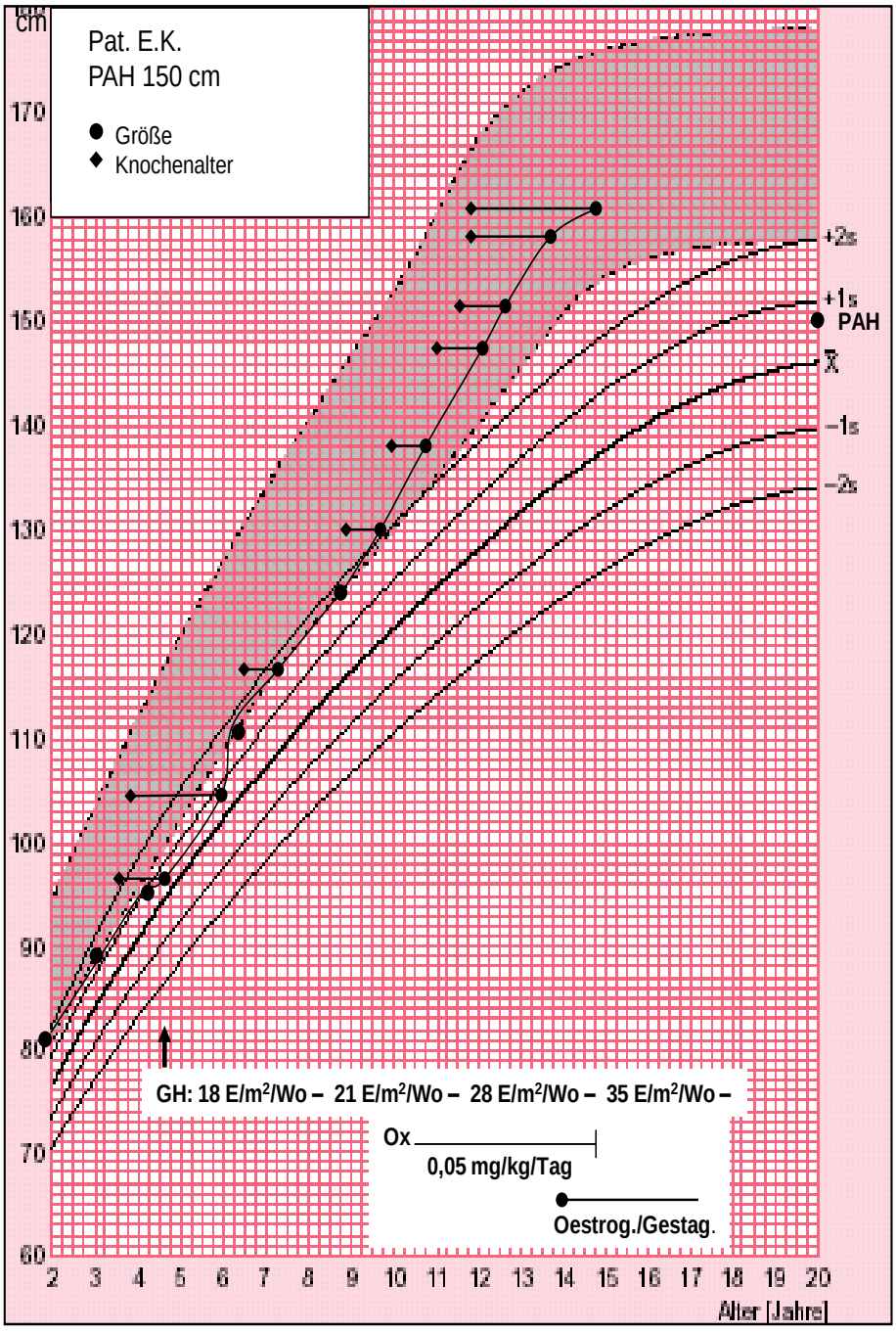
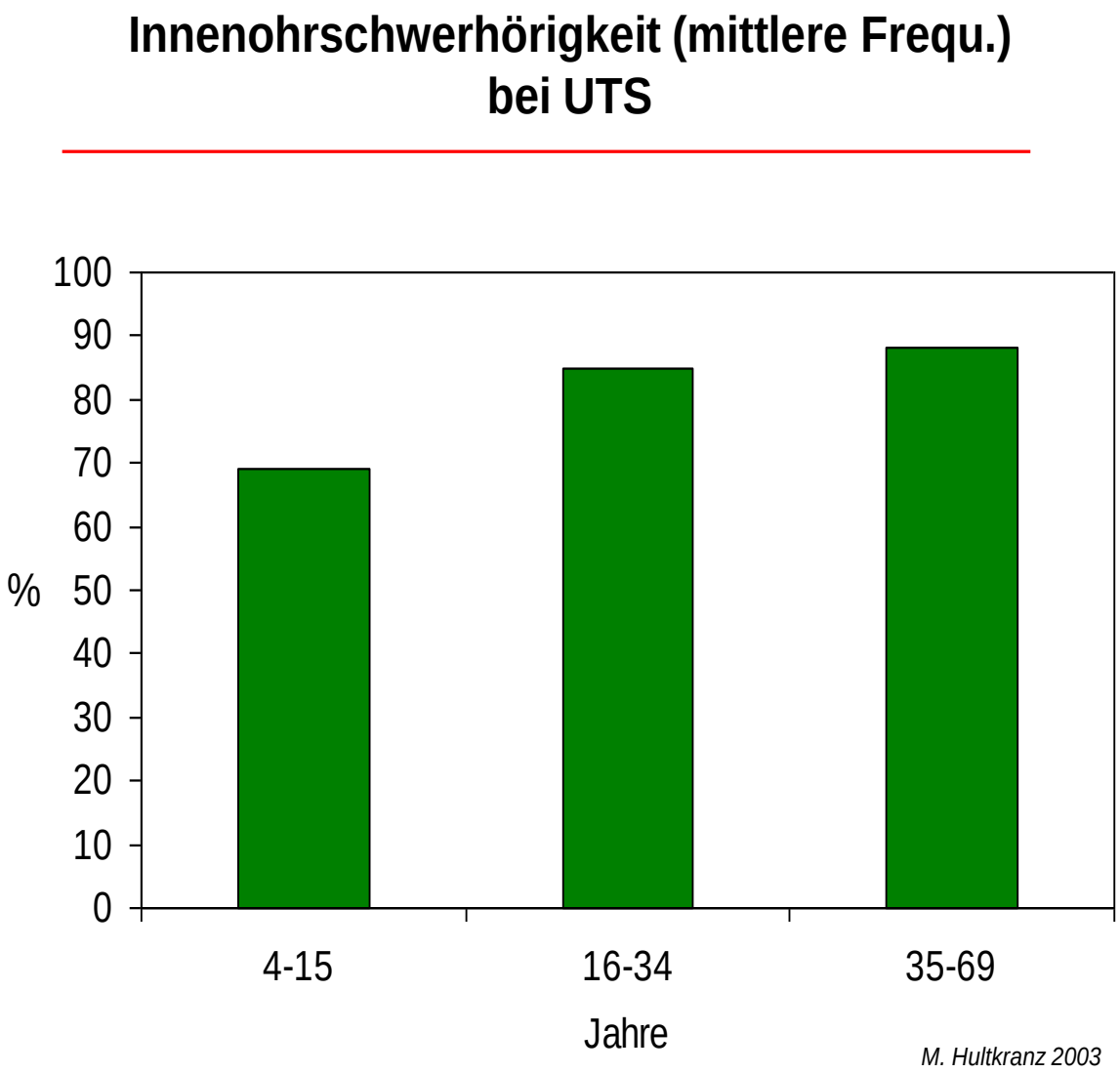


Abb. 3: **Innenohrschwerhörigkeit** bei UTS in verschiedenen Altersgruppen (nach 9).



Fertilität und künstliche Befruchtung bei Frauen mit Ullrich- Turner- Syndrom

Catherine Knieper, Bettina Toth
Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen
Ruprecht-Karls Universität Heidelberg

Einleitung:

Das Ullrich- Turner- Syndrom (oder Monosomie X) ist eine der häufigsten gonosomalen Störungen. Die Häufigkeit liegt bei 1: 2500 bis 1: 2000 der weiblichen Lebendgeborenen, wobei die Rate unter den Frühaborten weitaus höher liegt [1]. Die klinische Manifestation ist abhängig vom genetischen Ausprägungsgrad und setzt sich durch eine kleine Körpergröße, ovarielles Versagen mit ausbleibender Menarche, kardiale und renale Veränderungen und Dysmorphiezeichen zusammen [2].

Etwa 50% der Patienten weisen eine Monosomie 45,X auf, während sich der Rest durch Mosaike 45,X/46,XX und weiteren Formen zusammensetzt [3].

Das klinische Erscheinungsbild, wie z.B. Körpergröße und BMI, korreliert bei den Mosaik- Patienten mit dem prozentualen Anteil an Körperzellen, welche einen aneuploiden Chromosomensatz enthalten [3]. Patienten mit einem geringen Anteil an 45,X weisen überdies geringere Raten an Spontanaborten und höhere Östrogenspiegel auf.

Bei dem Vollbild des 45,X werden häufig lediglich funktionslose „streak gonades" ausgebildet [2]. Auch wenn es zur Ausprägung von Gonaden kommt, atresieren die Ovarien früh [1]. So kommt es bei weniger als 10% der Turner Patienten

zum regelrechten Einsetzen der Menstruation und in lediglich 1,4% der Fälle tritt eine Spontanschwangerschaft ein. Etwa der gleiche Prozentsatz profitiert von Maßnahmen der assistierten Reproduktion (ART). [4]

Abbildung 1: Schwangerschaften bei Frauen mit Turner Syndrom:

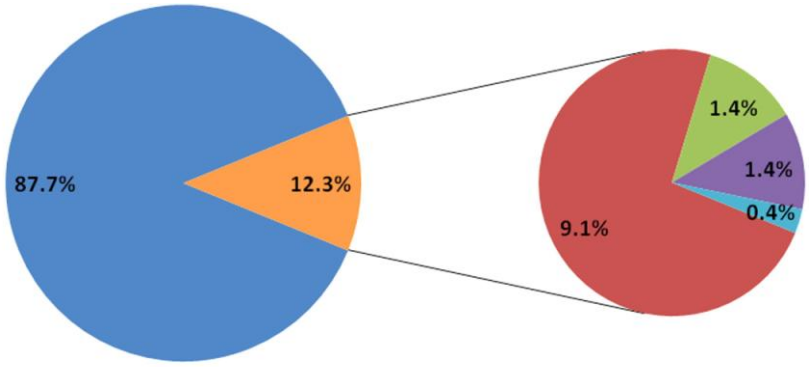


Abbildung 1: *Schwangerschaften bei Frauen mit Turner Syndrom: 87,7% der Patienten hatten keine Kinder, 9,1% entschieden sich, Kinder zu adoptieren, 1,4% hatten Spontan-schwangerschaften, 1,4% wurden schwanger nach ART, und die verbleibenden 0,4% erlebten sowohl Spontanschwangerschaften - als auch solche nach ART. Farben:* Keine Kinder, Adoption, Spontanschwangerschaft, ART Schwangerschaft, Spontane und ART Schwangerschaft

Modifiziert nach [4]

Fertilität und UTS

Wie aus diesen Daten (Abbildung 1) hervorgeht, sind einige wenige Ullrich-Turner Patientinnen durchaus fertil. Zwar ist es bei Vorliegen eines Mosaik- Genotyps wahrscheinlicher schwanger zu werden, jedoch werden auch erfolgreiche Schwan-gerschaften von 45,X Patientinnen berichtet [4].

Neben dem Mosaik- Karyotyp gibt es weitere bekannte prognostische Faktoren, die darauf hindeuten, dass die Ovarien der Patientin Follikel enthalten. Dies sind normale FSH Spiegel im Serum, spontaner Eintritt der Menarche und das spontane Einsetzen der Pubertät. [5] Des Weiteren spielt das Anti-Müller Hormon (AMH) als Marker für die ovarielle Reserve eine wichtige Rolle. [6]

Hagen et al. arbeiteten in ihrer Studie heraus, dass der AMH Spiegel mit der verbleibenden ovariellen Reserve und dem spezifischen Karyotyp der UTS-Patientinnen korreliert. Sie fanden ebenso heraus, dass der AMH Wert bei 45,X Patientinnen im Vergleich zu gesunden Patientinnen in 85% um mindestens zwei Standardabweichungen erniedrigt war, während bei Mosaik-Patientinnen immerhin 43% der AMH Werte innerhalb des Referenzbereiches lagen.

So lässt sich der AMH-Wert als Screening Marker für eine prämature Ovarialinsuffizienz (POF) verwenden.

In einer weiteren Studie der Forschergruppe wurde überdies der Zusammenhang zwischen dem Karyotyp und dem spontanen Einsetzen der Pubertät nachgewiesen [7]. 6% unter den 45,X und 45% unter den gemischten Karyotypen erreichten die Pubertät.

Um allen UTS-Patientinnen eine möglichst normale Entwicklung zu ermöglichen und Mangelerscheinungen vorzubeugen, erhalten diese eine Hormonersatztherapie [8]. Eine aktuelle Studie zeigt jedoch, dass die Standardhormontherapie größtenteils darin versagt, ein normales Uteruswachstum zu induzieren (s. Abb. 2) [8]

Abbildung 2: Volumen des Uterus (ml) durch Ultraschall in Relation zum Entwicklungsstadium der Brust (Tanner Stadium) bei Turner Patienten und Kontrollen:

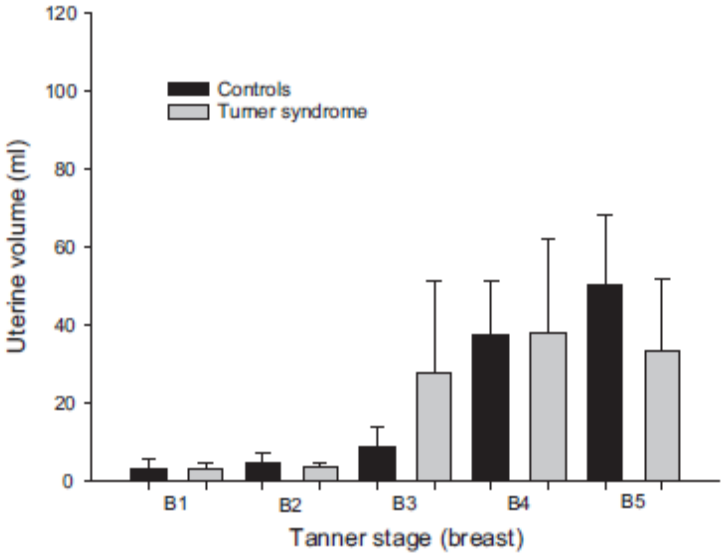


***Abbildung 2**: Volumen des Uterus (ml) durch Ultraschall in Relation zum Entwicklungsstadium der Brust (Tanner Stadium) bei Turner Patienten und Kontrollen.Signifikante p-Werte sind in Tanner Stadium B3 und B5 zu sehen. Modifiziert nach [8]*

Eine extrem hohe Rate an Kaiserschnitten bei UTS-Patientinnen ist angesichts dieser Ergebnisse und der ohnehin geringen Körpergröße nicht verwunderlich.

Möglichkeiten der assistierten Reproduktion bei UTS:

Unumstritten ist, dass sogar Spontanschwangerschaften bei UTS Patientinnen als Hochrisikoschwangerschaften zu werten sind. Dementsprechend wird das feto-maternale Risiko nach einer ART- Behandlung als noch höher eingeschätzt.

Laut einer französischen Studie besteht bei UTS-Frauen ein ca. 2 %-iges Risiko, einen schwangerschaftsassoziierten Tod nach ART zu erleiden [9]. Dies ist vor allem auf die hohe Rate an

Aortendissektionen zurückzuführen. Deren genauer Pathomechanismus ist ungeklärt, wobei Parallelen zum Marfan-Syndrom zu bestehen scheinen.

Die häufigste Komplikation sind hypertensive Schwangerschaftserkrankungen, darunter vor allem die Präeklampsie. Auch die Rate an Frühgeburten ist erhöht, korrelierend aber mit den hypertensiven Störungen.

Weitere neonatale Komplikationen sind in Abbildung 3 dargestellt.

Abb. 3: Neonatale Komplikationen nach Schwangerschaft durch Eizellspende bei Turner Syndrom:

	Mittelwert ± SD (Bereich) oder n (%)
Geburtsgewicht (SSW)	35,5 ± 3,2 (23-40)
Frühgeburt ≤ 35.SW	28/73 (38,3)
≥31.SSW	21 (75,0)
≥26.SSW und <31.SSW	4 (14,3)
<26.SSW	3 (10,7)
Gewicht (g)	2599±739 (680-4200)
Einling	2760±625 (1070-4200)
Zwillinge	1832±782 (680-2865)
Perzentile (angepasst an n=51)	39±29 (1-89)
Small for gestational age	
≤10.Perzentile	14/51 (27,5)
≤3.Perzentile	7/51 (13,7)
Large for gestational age ≥90.	0/51 (0,0)

Modifiziert nach [9]

Technisch stellen sich für die ART Behandlung bei UTS-Patientinnen drei Alternativen: Falls die Patientin eine geringe Ausprägungsform, z.B. durch ein geringgradiges Mosaik, aufweist und über eine ausreichende ovarielle Reserve verfügt, lässt

sich nach Ausschluss eines zusätzlichen Y-Chromosoms eine **normale ART- Behandlung mit IVF/ICSI** durchführen.

Aufgrund des erhöhten Risikos einer Vererbung der gonosomalen Störung, besteht im europäischen Ausland die Mögichkeit einer Präimplantationsdiagnostik (PID), diese ist jedoch in Deutschland derzeit nicht möglich [10].

Einige UTS-Patientinnen entscheiden sich in jungem Alter für die **Kryokonservierung ihrer Eizellen**, um der Atresie der Follikel zuvorzukommen [1]. Diese Methode ist allerdings aus mehreren Gründen problematisch. Zum Einen ist der Zeitpunkt, bis zu dem noch punktiert werden kann, schwer abzuschätzen, da der zeitliche Verlauf der ovariellen Degeneration individuell verschieden ist. Zum Anderen möchte man auch nicht zu früh punktieren, um bei diesem Eingriff eine gewisse persönliche Reife der Patientin voraussetzen zu können.

Als letzte Möglichkeit bietet sich die **heterologe Eizellspende (ES)** an, eine weitere Methode, die in Deutschland gesetzlich untersagt ist. Zwar kann eine vergleichbare Schwangerschaftsrate wie bei anderen Sterilitätspatienten erreicht werden, jedoch zeigten Bodri et al. in einer retrospektiven Studie mit 29 UTS-Patientinnen, dass die Rate an Frühaborten nach ES in dieser Gruppe signifikant erhöht ist. Die Rate an fortlaufenden Schwangerschaften betrug somit lediglich 3,1% [11]. Es empfiehlt sich hierbei lediglich einen Embryo einzupflanzen, um das Risiko hypertensiver Komplikationen zu minimieren.

Im Hinblick auf die gravierenden Komplikationen, die eine Schwangerschaft bei UTS-Patientinnen nach sich ziehen kann, und die geringe Erfolgsrate, ist die Entscheidung zur Einleitung

von reproduktiven Maßnahmen in jedem Einzelfall sorgfältig abzuwägen.

Besonderes Gewicht sollte auf die vorherige ausführliche Untersuchung gelegt werden. Ein kardiovaskuläres Screening ist obligat aufgrund des Risikos einer Aortendissektion. Es werden Richtlinien diskutiert, Frauen mit kongenitalen kardiovaskulären Krankheiten (wie einer bikuspiden Aortenklappe), Hypertension und einem Aorten-Größen-Index größer als 2 cm/m^2 BSA grundsätzlich von einer Schwangerschaft abzuraten. Auch ohne vorbekannte kardiovaskuläre Probleme sollte über die Veranlassung eines kardialen MRTs nachgedacht werden [12], [13].

Zwar wurde ein Fall publiziert, in dem eine UTS- Frau mit bikuspider Aortenklappe durch eine homologe IVF eine komplikationsfreie Schwangerschaft austragen konnte, [14] dennoch sollte dieses Risiko nicht unterschätzt werden.

Weiterhin ist natürlich eine intensive Überwachung der Schwangerschaft vonnöten, um so früh wie möglich Komplikationen sowohl von Seiten der Mutter als auch des Fetus zu erkennen. Darüber hinaus sind regelmäßige Nachkontrollen angebracht, da es auch zu einer postpartalen Verschlechterung des kardialen Status kommen kann.

Zusammenfassung

Die Fertilität von UTS- Patienten ist bis auf einen geringen Anteil von lediglich 2% stark eingeschränkt. Reproduktive Maßnahmen bei UTS Patientinnen sollten nur nach gründlicher Voruntersuchung mit dem Ausschluss wichtiger Risikofaktoren und nach einer ausführlichen Aufklärung über die zusätzlichen

Risiken durchgeführt werden. Außerdem bedarf es einer strengen Überwachung sowohl peri- als auch postpartal.

Literatur

1. Oktay, K., K.A. Rodriguez-Wallberg, and G. Sahin, *Fertility preservation by ovarian stimulation and oocyte cryopreservation in a 14-year-old adolescent with Turner syndrome mosaicism and impending premature ovarian failure.* Fertil Steril, 2010. **94**(2): p. 753 e15-9.

2. Ramos, E.S., *Turner syndrome: counseling prior to oocyte donation.* Sao Paulo Med J, 2007. **125**(2): p. 112-4.

3. Homer, L., et al., *45,X/46,XX mosaicism below 30% of aneuploidy: clinical implications in adult women from a reproductive medicine unit.* Eur J Endocrinol, 2010. **162**(3): p. 617-23.

4. Hadnott, T.N., et al., *Outcomes of spontaneous and assisted pregnancies in Turner syndrome: the U.S. National Institutes of Health experience.* Fertil Steril, 2011.

5. Borgstrom, B., et al., *Fertility preservation in girls with turner syndrome: prognostic signs of the presence of ovarian follicles.* J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(1): p. 74-80.

6. Hagen, C.P., et al., *Serum levels of anti-Mullerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 Turner syndrome patients.* J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(11): p. 5003-10.

7. Hagen, C.P., et al., *FSH, LH, inhibin B and estradiol levels in Turner syndrome depend on age and karyotype: longitudinal study of 70 Turner girls with or without spontaneous puberty.* Hum Reprod, 2010. **25**(12): p. 3134-41.

8. Cleemann, L., et al., *Uterus and ovaries in girls and young women with Turner syndrome evaluated by ultrasound and magnetic resonance imaging.* Clin Endocrinol (Oxf), 2011. **74**(6): p. 756-761.

9. Chevalier, N., et al., *Materno-fetal cardiovascular complications in Turner syndrome after oocyte donation: insufficient prepregnancy screening and pregnancy follow-up are*

associated with poor outcome. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(2): p. E260-7.

10. Onalan, G., et al., *Successful pregnancy with preimplantation genetic diagnosis in a woman with mosaic Turner syndrome.* Fertil Steril, 2011. **95**(5): p. 1788 e1-3.

11. Bodri, D., et al., *Poor outcome in oocyte donation after elective transfer of a single cleavage-stage embryo in Turner syndrome patients.* Fertil Steril, 2009. **91**(4 Suppl): p. 1489-92.

12. Bondy, C., D. Rosing, and R. Reindollar, *Cardiovascular risks of pregnancy in women with Turner syndrome.* Fertil Steril, 2009. **91**(5): p. e31-2; author reply e34.

13. Silberbach, M., *Susceptibility to aortic dissection in Turner Syndrome pregnancy: inadequacy of the ASRM Practice Committee Report.* Fertil Steril, 2009. **91**(5): p. e33; author reply e34.

14. Manno, M., et al., *Homologous in vitro fertilization in Turner syndrome: insights from a case report.* Fertil Steril, 2009. **91**(4): p. 1294 e1-4.

Noonan syndrome – introduction and basic clinical features

T.R. Rohrer, Universitätskinderklinik Homburg/Saar

Noonan syndrome (NS) is a fairly common (1 per 1000–2500 live births) autosomal dominantly inherited disorder and the most common syndromal cause of congenital heart disease after Down's syndrome.

The clinical features vary with age, but typical signs of NS include characteristic facial features with hypertelorism, down-slanting palpebral fissures, low-set posteriorly rotated ears, chest and spinal deformities, short stature, specific heart defects, learning disabilities and mild mental retardation.

The lecture gives a brief introduction to NS and its basic clinical features along the established and generally accepted NS scoring system based on family history and facial, cardiac, growth, chest wall, and other criteria.

Aspects discussed include the definition, epidemiology, aetiology, diagnosis and genetics of NS as well as growth, skeletal and gonadal anomalies, pubertal development, ophthalmic and cutaneous abnormalities and the incidence of cancer in patients with NS.

Literature

van der Burgt I. Noonan syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2007 Jan 14;2:4.

Befunde bei Noonan Syndrom

Literturzitate, zusammengestellt von
Siegfried Zabransky, Homburg

Erstbescheibung und Abgrenzung UTS 1968 durch die Kinderkardiologin Jacqueline Noonan.

Zusammenfassung der wichtigsten Fakten zum NS: (Zitat aus van der Burgt, 2008):

„Das Noonan-Syndrom (NS) ist gekennzeichnet durch

- Minderwuchs,
- typische faziale Dysmorphien und
- angeborene Herzfehler.

Die **Prävalenz** unter Lebendgeborenen wird auf **1:1.000 bis 1:2.500** geschätzt.

Die hauptsächlichen Gesichtsmerkmale des NS sind Hypertelorismus mit antimongoloiden Lidachsen, Ptose und tiefsitzende, nach hinten rotierte Ohren mit verdickter Helix.

Die häufigsten Herzfehler beim NS sind Pulmonalstenose und hypertrophische Kardiomyopathie.

Andere Symptome des NS sind Pterygium colli, Thoraxdeformität, leichte Minderbegabung, Kryptorchismus, Fütterprobleme im Säuglingsalter, Blutungsneigung und lymphatische Dysplasien.

Das NS wird **autosomal-dominant vererbt**. Etwa die Hälfte der Fälle wird durch **Missense-Mutationen im PTPN11-Gen** (12q24.1) verursacht.

Die Mutationen bedingen eine gesteigerte Aktivität der Nicht-Rezeptor-Protein-Tyrosin-Phosphatase SHP-2.

Bei einer kleinen Zahl von Patienten mit NS wurden kürzlich Mutationen in anderen Genen der RAS-MAPK-Signal-transduktion (KRAS, SOS1 und RAF1) gefunden.

Die **Mutationsanalyse** erfolgt in Blutproben und soll bei Verdacht auf NS immer empfohlen werden.

Durch molekulare Diagnostik kann das Vorliegen eines NS aber nicht ausgeschlossen werden, denn die Sensitivität aller molekularen Tests zusammengenommen erlaubt z.Zt. nur eine Bestätigung der klinischen Diagnose in weniger als 75% der Patienten.

Differentialdiagnosen sind Ullrich-Turner-Syndrom, Kardio-fazio-kutanes Syndrom, Costello-Syndrom, Neurofibro-matose Typ 1 (NF1) und LEOPARD-Syndrom.

Eine **vorgeburtliche DNA-Testung** an Chorionzotten oder einer Fruchtwasserprobe ist möglich, wenn zuvor die ursächliche Mutation in der Familie gefunden wurde. Die Komplexität der Analyse und Zeitmangel erschweren jedoch das Vorgehen, wenn erst bei bekannter Schwangerschaft mit der Suche nach der ursächlichen Mutation begonnen wird.

Auch eine **Präimplantationsdiagnostik** erscheint möglich. An das NS muss bei allen Foeten mit Hydramnion, Pleuraerguss, Ödem, verbreiterter Nackenfalte und normalem Karyotyp gedacht werden.

Die **Betreuung** nimmt Bezug auf die Fütterprobleme im Kleinkinsalter und zielt auf eine Kontrolle der Herzfunktion, des Wachstums und der motorischen Entwicklung.

Physiotherapie und logopädische Behandlung ist bei Bedarf anzubieten.

In den ersten Schuljahren muss eine umfassende Prüfung des Visus und des Gehörs erfolgen.

Vor Operationen ist eine Untersuchung der Blutgerinnung indiziert.

Mit gezielter Betreuung und Beratung entwickeln sich die meisten Kinder normal und werden als Erwachsene normal integriert. Die Zeichen und Symptome bilden sich mit zunehmendem Alter zurück, die meisten Erwachsenen mit NS benötigen keine spezielle medizinische Betreuung mehr."

Haufigkeit des NS: 1:1000-2500 Lebendgeborene
Häufigste syndromale Ursache für angeborene Herzfehler nach dem Down Syndrom.
Autosomal dominanter Erbgang. Die meisten Fälle (60%) kommen sporadisch vor. Beide Geschlechter sind betroffen.
gene locus 12q24, betroffenes Gen: PTPN11

Genmutaton PTPN11 50%, SOS1 10-15%, KRAS 3%, RAF1 3-15%.

Verantwortlich für die NS-typischen Befunde sind Veränderungen im RAS/RAF-MAPK pathway, sowie für seltene NS-verwandte Syndrome wie das Cardio-facio-cutaneous Syndrom, Costello Syndrom und LEOPARD Syndrom.

Aus den Richtlinien: „Eine Genotypisierung ist grundsätzlich auch bei klinisch eindeutiger Diagnose zu empfehlen, um bestimmte Genveränderungen zu erfassen, die mit besonderen Risiken einhergehen (z.B. schwere hypertrophe Kardiomyopathie bei RAF1-Mutationen, JMML-Risiko bei PTPN11-Mutation T73I und CBL-Mutationen)."

Zitat aus den Richtlinien: „**Genetische Beratung der Eltern eines betroffenen Kindes**.

„Das Wiederholungsrisiko bei gesichertem familiären Vorkommen beträgt 50%, bei sporadischen Fällen mit Neumutation etwa 1% aufgrund der Möglichkeit eines Keimzell-mosaiks eines Elternteils. Die Mutationsrate steigt mit väter-lichem Alter."

Pränatale Diagnostik durch Ultraschall (DEGUM II oder III): Mögliche Hinweise sind gegeben durch Hygroma colli (mit unauffälligem Karyotyp), Pleuraerguss, Hydrops und kardiale Anomalien.

Die **pränatale molekulargenetische Diagnostik** ist bei bekannter familiärer Mutation zuverlässig möglich, anderenfalls nur eingeschränkt (Vielzahl der Gene, Mutationsdetektionsrate nicht vollständig). „

Phänotypische Auffälligkeiten ähnlich dem Ullrich-Turner Syndrom (Hypertelorismus, schräge Lidachsenstellung, u.a.)

Thorax- und WS-Deformitäten.

Bis zu 90% Pectus Carinatum sup. Und Pectus excavatum inf., Skoliose 13%

Proportionierter **Kleinwuchs in allen Fällen.**
Mittlere Endgröße: ♀ ~153 cm; ♂ ~165 cm.

80% **Herzfehler**: davon 60% Pulmionalklappenstenose, oft kombiniert mit Vorhofseptumdefekt (25%), und Pulmonal-arterienstenose (15).
Mentale leichgradige Retardierung, **Lernschwäche**
70-80% **Hodenmaldescensus**
50-80% **Koagulopathie** mit Blutungsneigung ohne einheitlichen Basisdefekt, Thrombozytopenie, Thrombozytenfunktionsstörung und/oder Partialdefizienzen von Gerinnungsfaktoren (vor allem XI, seltener XII, VIII u.a.).
50% **Augen**abnormitäten bzw. Sehstörungen
10% **neurologische Befunde**, Krämpfleiden; Muskelhypotonie
14% **Hautveränderungen** (Keratosis pilaris atrophicans faciei, trockene Haut, Ekzeme, auffälliges Haar: lockig, kraus, dünn).
Im 1. Lebensjahr häufig rezidivierenende **Otitis media.**

Veränderungen des **lymphatischen Systems** können schon intrauterin erkannt werden:

- gehäufte nuchale Transluzenz;
- Polyhydramnion,
- Pleuraergüsse,
- präfrontale Ödeme.

Wachstum bei Noonan Syndrom (nach Rohrer 2009)

Das *intrauterine Wachstum* verläuft normal.
Bei etwa einem Drittel der Schwangerschaften kommt es infolge eines *Hydramnions* zu Komplikationen.
Geburtsgewicht und Geburtslänge liegen im unteren Norm-bereich.

Die *Längen-Wachstumsgeschwindigkeit* nimmt in den ersten Lebensjahren ab. Die Wachstumskurve kreuzt die Perzentilenlinien nach unten.
Die *präpubertale durchschnittliche Körperhöhe* liegt unter der 3. Perzentile. Sie fällt im weiteren Verlauf meist noch weiter ab.
Ursache des *Kleinwuchses* ist die mit der Genmutation PTPN11 verknüpften *GH-Resistenz*.

Noonan Syndrom und Wachstumshormon

(Stahnke,2002)

Wie beim UTS liegt generell kein Mangel an Wachstumshormon vor. Die meisten kleinwüchsigen Jungen und Mädchen mit Noonan Syndrom wachsen aber dennoch unter der Therapie mit GH besser. Die Datenlage ist aber mangels ausreichender Studien an einem größeren Patientengut auch 2011 noch nicht ausreichend, um über Endgrößen bei GH-Behandelten mit NS gesicherte Aussagen zu machen. Das NS zählt u.a. auch deshalb nicht zu den zugelassenen Indikationen für eine GH-Behandlung.

Da Nebenwirkungen und sog. Adverse Events bei diesen Patienten offensichtlich nicht häufiger auftreten als bei anderen Indikationen beschrieben, kann im Einzelfall die Option der GH-Behandlung erwogen und nach Kostensicherung durch die Krankenkasse auch ein Therapieversuch begonnen werden.

Empfohlene GH-Dosierung wie beim UTS 0.045-0.05 mg/kg/d bzw. 1.4 - 1.5 mg/qm/d

Literatur

1. **Leitlinien** Pädiatrie A16 Noonan-Syndrom
   http://www1.us.elsevierhealth.com/LLKJM/chapter_A016.php

2. **Rohrer** T. Noonan Syndrome: Introduction and Basic Clinical Features Horm Res 2009;72(suppl 2):3 –7
3. **Stahnke** N. Wachstumshormontherapie beim Ullrich-Turner-Syndrom und beim Nooan Syndrom, in: Wachstumshormontherapie in der Pädiatrie, Hrsg. Siegfried Zabransky und Michale B. Ranke, Palatium Verlag Mannheim, 2002, S.69-82
4. **van der Burgt Ineke** Noonan syndrome Orphanet Journal of Rare Diseases 2007, http://www.ojrd.com/content/2/1/4

   Dr. I. van der Burgt (Juni 2008) Orphanet:
   an online rare disease and orphan drug data base. Copyright, INSERM 1997.
   Verfügbar unter http://www.orpha.net Zugriff

Internet-Links:

http://www.noonan-kinder.de Noonan Kinder e.V. Deutschland

http://de.wikipedia.org/wiki/Noonan-Syndrom

http://www.humangenetik.gwdg.de/Seiten/Infoblatt%20Noonan.html Information Institut für Humangenetik Uni Göttingen wehner@gwdg.de Anforderung: DNA Diagnostik Noonan-Syndrom (PTPN11)

http://www1.us.elsevierhealth.com/LLKJM/chapter_A016.php
Leitlinien Pädiatrie A16 Noonan-Syndrom
© 2011 Elsevier GmbH, München
Der Urban & Fischer Verlag ist ein Imprint der Elsevier GmbH.

Noonan Syndrome Guideline Development Group: Management of Noonan Syndrome: A Clinical Guideline.
http://www.dyscerne.org/dysc/digitalAssets/0/265_Noonan_Guidelines.pdf

Einflüsse der somatotropen Achse auf das CNS

Caroline Sievers, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München

Die Hormone GH und IGF-1 haben in den letzten Jahren viel Aufmerksamkeit für ihre ZNS-spezifischen Effekte erhalten. In tierexperimentellen Ansätzen wurden neben neuroprotektiven und antiapoptotischen auch antidepressive Wirkungen beschrieben.

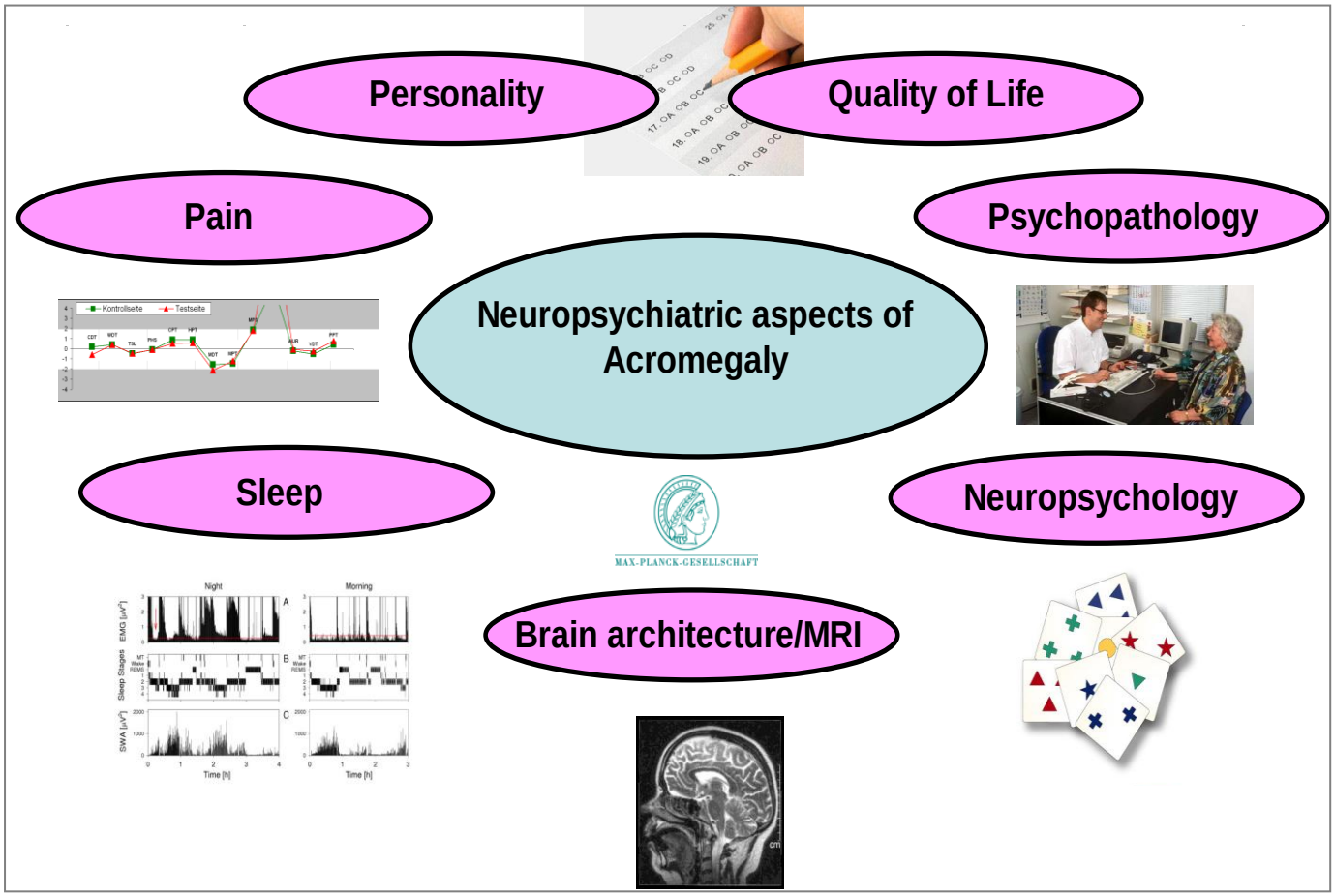
Mittlerweile ist in vielen Studien gut belegt, dass ein Wachstumshormonmangel (GHD) mit Beginn im Kindes- und oder im Erwachsenenalter zu reduzierter Lebensqualität, depressiven Verstimmungen, Müdigkeit und sozialer Isolation führen kann.

Der Beginn der Wachstumshormonsubstitution kann zu einer Verbesserung des psychologischen Befindens und der Stimmung führen, wobei dieser Effekt dosisabhängig ist und vor allem bei erwachsenen Patienten mit erworbenem Mangel greift; nicht so sehr bei Patienten, deren Beginn des GH-Mangels im Kindesalter liegt. Jedoch ist davon auszugehen, dass Patienten mit GHD auch psychiatrisch von der GH-Substitution profitieren sollten.

Für Patienten mit GH/IGF-1-Hormonexzess (Akromegalie) wurde in den letzten Jahren beschrieben, dass etwa 35% der akromegalen Patienten an affektiven Erkrankungen leidet; das ist doppelt so häufig wie Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen. Zusätzlich weisen akromegale Patienten Persönlichkeitsveränderungen und kognitive Defizite auf, die mit

Veränderungen der Gehirnarchitektur im Sinne eine Vermehrung der grauen und weissen Gehirnsubstanz korrelieren.

Bislang ist nicht klar, inwieweit akromegalie-spezifische Therapien diese psychiatrische Symptomatik beeinflussen können oder ob und wenn ja, welche psychiatrischen Präparate hier besonders hilfreich sein könnten.



Massenspektrometrische Multisteroidanalytik in der Pädiatrischen Endokrinologie

Alexandra E. Kulle, Felix G. Riepe, Paul-Martin Holterhus
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Bereich Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie

Einleitung:

Die Analyse und Quantifizierung von Steroidhormonen in der pädiatrischen Endokrinologie ist für die Diagnose verschiedener adrenaler und gonadaler Erkrankungen sehr wichtig. Präzision, Geschwindigkeit und Reproduzierbarkeit sind dabei entscheidende Faktoren. Es wurde eine neue LCMS/MS-basierten Methode zur parallelen Erfassung der wichtigsten adrenalen und gonadalen Steroidhormone:

- *Progesteron,*
- *11-Desoxycorticosteron,*
- *Corticosteron,*
- *17-Hydroxyprogesteron,*
- *21-Desoxycortisol,*
- *11-Desoxycortisol,*
- *Cortisol, und*
- *Cortison* entwickelt.

Material und Methoden

Einer Festphasenextraktion aus *100 µL Plasma* folgt eine die UPLC-Trennung über eine C_{18}-Säule mit einem Wasser-Acetonitril-Ameisensäure-Gradienten bei einer Laufzeit von 5 Minuten. Gemessen wird im MRM Mode mittels Elektrospray und quantifiziert durch die deuterierten internen Standards der entsprechenden Steroide.

Ergebnisse

Die Methode wurde in einem physiologisch relevanten Bereich von 0.5 bis 200 nmol/L kalibriert, Bestimmtheitsmaß der Kalibrierung: $r^2 > 0.992$. Inter- und Intra-Assay Daten für diesen Bereich lagen unter 10% VK. Die Spezifität der Methode wurde überprüft. Die Methode erlaubt eine präzise Quantifizierungen der Steroidhormone. Mittels der vorgestellten Methode wurden Normwerte in Plasma für Kinder generiert.

Zusammenfassung

Unsere neue LC-MS/MS Methode erlaubt eine schnelle und präzise Analytik der wichtigsten adrenalen Steroide in Plasma-proben (*100 µL Plasma)* in der täglichen Routine.

Die Hormone werden simultan aus einer Probe bestimmt.

Die Normwerte ermöglichen die Diagnose verschiedener adrenaler Erkrankungen.

Ursachen und Therapie der Wachstumsstörungen bei chronischer Niereninsuffizienz

Jörg Dötsch(1), Siegfried Zabransky(2)

(1) Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Uniklinik Köln, (2)Institut für Päd.Endokrinologie und Präventivmedizin Homburg

Wachstumsstörungen bei Patienten mit chronischer Nieren-insuffizienz (CNI) sind multifaktorieller Genese. Da ca. 40% des postnatalen Wachstums bis zum Alter von 4 Jahren erfolgen, ist eine adäquate Therapie in dieser Phase von besonderer Bedeutung. Für den Kinderendokrinologen ist das Wissen um das Ineinandergreifen unterschiedlicher Faktoren bei Niereninsuffizienz bedingten Störungen des Wachstums und der Unterschied zu den unmittelbar endokrin verursachten Wachstumsstörungen von essentieller Bedeutung.

In den ersten Stadien der Niereninsuffizienz sind die Kinder meist klinisch unauffällig. Klinischer Leitbefund kann allein der zunehmende Kleinwuchs sein. Bei jedem kleinwüchsigen Kind muss daher eine Nierenfunktionseinschränkung ausgeschlossen werden.

Die **Inzidenz** der CNI bei Kindern und Jugendlichen liegt in Deutschland zwischen 100 und 200 pro Jahr.

Nach Mehls et al. (2007) beträgt die Inzidenz für „End stage renal disease (ESRD)", d.h. Patienten, die in ein Nieren-transplantat-Programm aufgenommen werden, 1.5-2.0 per Million Population oder 6-10 per Million Kinder. Demnach liegt, nach Mehls, die Zahl der Patienten mit CNI etwa 8-10 fach

höher, da vom Beginn der CNI bis zum Start der Replacement-Therapie etwa 10 Jahre vergehen.

Ursachen der chron. Niereninsuffizienz

Im Kindesalter liegen meist angeborene Ursachen vor, und weniger erworbene Erkrankungen wie Glomerulonephritis oder eine akute Niereninsuffizienz bei hämolytischen Syndrom (Mehls 2007).

Tab.1: Häufige Ursachen für eine CNI
(Zahlenangaben nach Mehls 2007)

70% angeborene Anomalien: Nierenhypoplasie, - aplasie mit/ohne vesicoureteralen Reflux oder obstruktive Uropathie, Zystennieren **15% cong. Hereditäre Erkrankungen**: Stoffwechselerkrankungen: Cystinose **15% erworbene Erkrankungen**: Glomerulonephritis, steroidresistentes nephrotisches Syndrom, seltene interstitielle Erkrankungen (interstitielle Nephritis) meist erst im **Erwachsenenalter** erworbene Ursachen: Diabetes Mellitus, Bluthochdruck

Bei familiär vorkommender Grundkrankheit sollten bei Geschwistern und Eltern Untersuchungen zur Überprüfung der Nierenfunktion und der anatomischen Befunde veranlasst werden.

Pathophysiologie des renalen Kleinwuchses

Bei Säuglingen ist vor allem der *Mangel an Kalorien* mit der Folge einer Gedeihstörung zu nennen, verursacht durch

urämisch bedingte *Inappetenz.* Daher ist mit allen Mitteln eine ausreichende kalorische Versorgung anzustreben, z.B. mit Hilfe einer *perkutanen Gastrostomie*.

Dazu kommt der häufige *Verlust von Kochsalz* bei Säuglingen mit bilateraler Dysplasie, der die Proteinbiosynthese erschwert.

Durch die *metabolische Azidose* kommt es zu einer weiteren Einschränkung der Proteinsynthese.

Weitere Einflussfaktoren der Wachstumsstörung sind die *renale Osteopathie* und eine *unbehandelte Anämie*. Schließlich ist noch der Einfluss der jeweiligen *Grundkrankheit* zu bedenken.

Komplexe Tubulopathien z.B. das Fanconi-Syndrom führen zu Elektrolytverlusten, die hochdosierte Glukocorticoid-therapie des ne-phrotischen Syndroms bremst das Wachstum

Zudem findet sich eine *Störung der Signaltransduktion des GH-Rezeptors* mit der Konsequenz einer *insuffizienten IGF-I-Syn-these*. Schließlich ist auch der *IGF-I-Rezeptor* durch dien Urämie *gestört*.

Tab.2:Ursachen der Wachstumsstörung bei CNI:

- *metabole Faktoren*:
  Malnutrition, Metabolische, Azidose, Renale Anämie
- *hormonelle Störungen*:
  GH- / IGF1-Resistenz , hypergonadotroper Hypogonadismus, Glukokortikoidbehandlung
- *renale Osteopathie*
- Anämie

Tab.3: Ursachen der GH-Resistenz bei CNI (Haffner 2010)

- GH i.S. erhöht infolge verminderter metabolischer Clearance
- GH-Gewebsrezeptorendichte erniedrigt
- Es besteht ein Postrezeptordefekt der JAK/STAT-Signalkaskade [21] mit Verminderte IGF-1-Synthese
- Erniedrigte IGF-Bioaktivität infolge erhöhter Konzentrationen inhibierender IGF-Bindungsproteine
- Resistenz gegenüber IGF-1

Diagnostik

Wesentlich ist bei der Diagnosestellung der urämisch bedingten Wachstumsstörung der Ausschluss alternativer Ursachen. Dabei muss bedacht werden, dass *IGFBP-3* Konzentrationen durch die fehlende Exkretion *deutlich erhöht* sind. Zwar ist die IGF-I-Synthese durch verminderte Wachstumshormonsekretion und –insensitivität vermindert, dennoch kann sich hinter niedrigen IGF-I-Konzentrationen ein Wachstumshormonmangel verbergen. Daher gelten in der Ursachen-differenzierung des Kleinwuchses bei chronischer Niereninsuffizienz die gleichen diagnostischen Prinzipen wie bei nicht-urämischen Patienten. Zusätzlich sollten unbedingt die verschiedenen Faktoren des multifaktoriellen Kleinwuchsgeschehens beachtet werden.

Tab.3: Diagnostik bei Verdacht auf renalen Kleinwuchs

1. Laborparameter der Nierenfunktion: Cr i.S., Cr-Clearance, Na i.S., Ca i.S., Harnstoff i.S.
2. Hormonstatus: FT4, T3, TSH; PTH; IGF1, IGFB3; pharmakologische GH-Stimulationstests je nach Befundlage der übrigen Parameter
3. Röntgen: HWK (Knochenalter?)
4. Bildgebende Diagnostik: Sonogramm der Nieren; NMR?

Therapie der CNI

Nach Ausschluss extrarenaler Ursachen der Wachstumsstörung müssen die unterschiedlichen Einflussfaktoren des Kleinwuchses bei chronischer Niereninsuffizienz berücksichtigt werden.

- Hochkalorische Diät,
- Ausgleiche des Säure-Basen-Haushaltes,
- adäquate Kochsalzzufuhr,
- Cacitriol Substitution
- Erythropoietin Substitution
- Bei terminaler Niereninsuffizienz ist durch eine *frühzeitige* Nierentransplantation (unter 4 Jahren) eine deutliche Verbesserung der Wachstumsprognose zu erzielen.

Ältere Kinder und Jugendliche profitieren hinsichtlich Ihrer Endgrößenprognose wesentlich weniger von der Nierentransplantation. Natürlich beeinflussen auch schlechte Transplantatfunktion und hohe Glukokortikoiddosen die Wachstumsprognose negativ.

Therapie mit Wachstumshormon

Falls bei optimierter konservativer Therapie die Wachstumsgeschwindigkeit unter der 25. Perzentile bleibt, sollte eine Behandlung mit rekombinantem Wachstumshormon begonnen werden.

Hiermit lässt sich ein Körperhöhenzugewinn von durchschnittlich 1,4 SDS erreichen, während chronisch niereninsuffiziente Kinder und Jugendliche einen weiteren Körperhöhenverlust von 0,6 SDS erleiden. Die metabole Wirkung des GH wirkt sich zudem positiv auf die Proteinbildung aus. Der mittlere

kumulative Gewinn an Endgröße betrug in klinischen Langzeitstudien nach Haffner (2010) bei Jungen 15 cm und bei Mädchen 10,5 cm. Durch die GH-Therapie wurde weder der Beginn des pubertären Wachstumsspurts noch die Pubertätsentwicklung beeinflusst.

Initialdosierung: 0,35 mg/kg GH Körpergewicht/Woche, in täglichen s.c. Injektionen. Die GH-Therapie wird beendet, falls es zur Nierentranplantation kommt, oder bei Epiphysenschluss.

Adverse Events und Nebenwirkungen unter der GH-Therapie:

Bei Kindern, die wegen Kleinwuchs bei CNI mit GH behandelt werden, treten sog. Adverse Events und Nebenwirkungen nicht häufiger auf als bei Kindern, die wegen anderer Indikation bzw. nicht mit GH-behandelt werden (Fine et al.2003; Wilton 2007). Das trifft auch für den Pseudotumor cerebri zu. Vorsorglich sollte jedoch bei Patienten mit CNI vor GH-Therapiebeginn und bei jedem klinischen Verdacht auf erhöhten Hirndruck eine Fundoskopie veranlasst werden.

Eine GH-Therapie kann generell eine Insulinresistenz herbeiführen. Obgleich auch die CNI die Entwicklung einer Insulinresistenz begünstigt, wurde jedoch bei CNI-Patienten auch nach lang dauernder GH-Therapie nicht häufiger eine gestörte Glukosetoleranz bzw. Entwicklung eines Diabetes mellitus beobachtet (Haffner 2010).

Bei Patienten mit nephropathischer Zystinose, sollten Kontrollen des Glukosestoffwechsels allerdings häufiger erfolgen, da diese Patienten auch ohne GH-Therapie häufig einen Diabetes mellitus entwickeln (Haffner 2010).

Literatur:

1. Fine RN, Ho M, Tejani A, Blethen S
   Adverse events with rhGH treatment of patients with chronic renal insufficiency and end-stage renal disease.
   J. Pediatr.2003, 142, 539-545

2. Haffner Dieter.
   Wachstumshormontherapie bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz
   Nephrologe 2010 [Suppl 1],5: 25–30

3. Mehls Otto, Anders Lindberg, Richard Nissel, Elke Wühl, Franz Schäfer, Burkhard Tönsdorff, Dieter Haffner
   Growth hormone treatment in short children with chronic kdney disease, in: Growth Hormone Therapie in Pediatrics, eds. Ranke MB, Price DA, Reiter EO, Basel, Karger 2007,407-421

4. Wilton Patrick
   Adverse events reported in KIGS
   in: Growth Hormone Therapie in Pediatrics, eds. Ranke MB, Price DA, Reiter EO, Basel, Karger 2007,432-441

5. Am J. kidney dis. 2009, 53(2), 1-24

6. National kidney foundation: KDOQI
   Clinical practice guidline for nutrition in children with CKD: 2008 update

Die Phenylketonurie als „Faltungskrankheit". Neue therapeutische Möglichkeiten

Friedrich k. Trefz

Medizinisches Versorgungszentrum Kreiskliniken Reutlingen
Zentrum für Frauen, Kinder und Jugendliche Gammertingen

Die Phenylketonurie (PKU) ist eine seltene angeborene Aminosäuren Stoffwechselerkrankung mit einer Häufigkeit von etwa 1:10000. Sie gehört damit zu den Orphan Erkrankungen.

Der autosomal rezessiv vererbten Erkrankung liegt ein Defekt der Phenylalaninhydroxylase (PAH) zugrunde. Hierdurch ist die Hydroxy-lierung der Aminosäure Phenylalanin zu Tyrosin gestört, so dass es zu einer „Hyperphenylalaninämie" (HPA) (Phe im Plasma >120 µmol/l) kommt.

Die Ausprägung dieser Störung ist sehr unterschiedlich:

- Patienten mit phe Werten bis <600 µmol/l haben eine ***milde HPA***,
- die mit Werten von >600 und <1200 eine **milde PKU**
- und mit >1200 mmol/l eine ***klassische PKU***.

Diese (willkürliche) Einteilung hat sich international weitgehend durchgesetzt. Patienten mit milder/klassischer PKU werden nach Geburt mit einer halbsynthetischen, phenylalaninarmen Diät behandelt. In den ersten 10 Lebensjahren sollten die phe Werte zwischen 60-240 µmol/l liegen. Kinder mit phe Werten <600 mmol/l werden (in Deutschland) allenfalls im ersten Lebensjahr behandelt. Eine einheitliche Behandlungsempfehlung für diese Patientengruppe besteht in Europa jedoch

nicht. Einige Länder empfehlen auch eine Behandlung bei phe Werten >360 µmol/l. Bei einer Nichtbehandlung kommt es zu einer schweren Schädigung des sich entwickelnden Gehirns mit der Folge einer Entwicklungsretardierung und späteren Demenz.

Durch das allgemeine Neugeborenen Screening („Guthrie Test") wird die frühe Diagnostik und Behandlungseinleitung aller Hyper-phenylalaninämien in den Industrieländern gewährleistet. Trotz früher Behandlung zeigen sich jedoch im Langzeitverlauf Einschränkungen der kognitiven Entwicklung (z.B. gegenüber nicht betroffenen Geschwistern als Kontrollen) sowie zunehmend Langzeit-Nebenwirkungen der semisynthetischen Diät wie Wachstumsstörungen und eine Osteopenie.

In den letzten Jahren hat die Forschung über die Phenylketonurie neue Impulse erhalten. Dies liegt zum einen bei neuen Erkenntnissen zur Pathophysiologie. Es ergab sich ein neues Verständnis darüber, wie es zu einer Störung der Enzymfunktion der Phenylalaninhydroxylase kommt.

Durch in vitro Studien mit mutierten Proteinen der PAH konnte gezeigt werden, wie sich Mutationen im Gen auf die Struktur und Enzymkinetik eines veränderten Enzyms auswirken.

Es wurde der Begriff des „misfolding protein" bzw. der „misfolding disease" eingeführt.

Es konnte an bestimmten Proteinen nicht nur die verminderte Enzymaktivität gezeigt werden, sondern auch, dass sich das Löslichkeitsverhalten ändert und das mutierte Protein intrazellulär ausfällt und rasch abgebaut wird.

Der zweite Impuls für ein vermehrtes Forschungsinteresse bei der PKU ergab sich durch die Beobachtung, dass eine **hochdosierte Gabe des Koenzyms Tetrahydrobiopterin**

(BH4) bei einem Teil der PKU Patienten den Phenylalanin-Spiegel (phe) senken kann.

Durch einen in-vivo Test konnte bei Patienten unter BH4 Behand-lung gezeigt werden, dass dieser Effekt durch eine Erhöhung der Restenzymaktivität der PAH bedingt war.

Dieser Effekt wurde in der Folge auch in vitro näher untersucht: dabei fand sich, dass pharmakologisch hohe Dosen von BH4 bei einigen Proteinen die Fehlfaltung verhindern und dadurch Ausfällung und Abbau des Proteins verzöger kann. Die Folge ist eine Erhöhung der Restenzymaktivität, ***BH4 wirkt als Chaperonin***.

Es leuchtet ein, dass eine solche Wirkung nur dann sich entfalten kann, wenn überhaupt ein Protein gebildet wird. Patienten mit Mutationen im PAH Gen (z.B. die meisten splice site Mutationen), die keine mRNA und damit auch kein Protein bilden, sind nicht „responsiv", d.h., hohe Dosen von BH4 führen nicht zu einem Abfall des phe im Blut.

Die Wirkung hoher Dosen von BH4 auf eine Steigerung der PAH Restenzymaktivität wurde erstmals bei japanischen Patienten (Kure et. Al. 1999) gezeigt: bei einer Dosierung von 10 mg/kg KG kam es bei einigen Patienten zu einem deutlichen Abfall des phe im Blut. In der Folge wurden in zahlreichen Kasuistiken dieser Effekt bei Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad der HPA beschrieben.

Die prädiktive Aussage, ob eine Mutation responsiv ist oder nicht (und damit eine Genotyp-Phänotyp Korrelation), wird durch die Vielzahl der beschriebenen Mutationen (>500 Pah-database) und die Tatsache erschwert, dass ca. 75% der Patienten gemischt heterozygot sind und die PAH als quaternäres Enzym vorliegt. Damit ergeben sich (intrazellulär) eine Fülle möglicher

Kombinationen und (negative und positive) Interaktionen fehlgebildeter Enzyme. Auf genetischer Ebene spricht man von negativer oder positiver interallelischer Kom-plementierung.

Bei bekanntem Genotyp hilft eine von Nenad Blau verfügbare Date-nbank über die Voraussage der BH4 Responsivität (*www.biopku.com*), die jedoch den BH4 Response Test in der Anwendung nicht ersetzt: ein Abfall des phe von >30% des Ausgangswertes 24 bis 48 Stunden nach Gabe einer Einmaldosis (10-20 mg/kg/Körpergewicht) wird als responsiv angesehen.

Bei diätetisch behandelten Patienten, bei denen eine Umstellung auf BH4 erfolgen soll, ist ein solcher Test nicht unproblematisch, da der Ausgangswert des phe oberhalb der Behandlungsempfehlung eines phe Spiegels von maximal 240 µmol/l liegen sollte. Von manchen Arbeitsgruppen (Schweiz) wird deshalb ein Behandlungsversuch empfohlen, bei der die Erhöhung der phe-Toleranz/Tag zum Nachweis der Wirksamkeit von BH4 verwendet wird.

Inzwischen wurde die adjuvante Behandlung der PKU mit pharmakologisch hohen Dosen des Koenzyms Tetra-hydro-biopterin etabliert, ***Sapropterin (Kuvan^{R}), die synthetische Form von BH4***, als Arzneimittel bei Kindern mit PKU über 4 Jahren zugelassen, bei Patienten mit BH4-mangel (der sehr seltenen Variante einer Hyperphenylalaninämie) besteht keine Altersbeschränkung.

In unserem Vortrag berichten wir über die wichtigsten Arzne-imittelstudien sowie eigenen Erfahrungen bei der Behandlung von PKU Patienten mit BH4. Die Ergebnisse zeigen, dass hierdurch nicht nur der Phenylalaninspiegel gesenkt wird sondern auch die Fluktuation des erhöhten phe-Spiegels vermindert wird.

Die verbesserte Toleranz von phe ermöglicht eine erhöhte Zufuhr des natürlichen Eiweißes. Es ist zu hoffen, dass mit einer verbesserten Behandlung die Prognose der Erkrankung sich weiter bessert und Nebenwirkungen einer semisynthetischen Diät verhindert werden können. Diese Vorteile müssen mit dem Nachteil dieser neuen Behandlung (erhöhte Behandlungs-kosten)abgewogen werden.

Epigenetic analysis of maternal gestational diabetes (GDM) in newborns

Lehnen H[1], Aretz M[1], Pliushch[3], Schneider E[3], El Hajj N[3], Zechner U[2], Haaf Th[3]

[1]Department of Obstetrics and Gynecology, Städt. Kliniken Mönchengladbach, Elisabeth-Krankenhaus Rheydt, Germany
[2]Institute of Human Genetics, Universitätsklinik Mainz, Germany
[3]Institute of Human Genetics, Universitätsklinik Würzburg, Germany

Introduction

The terminology of fetal programming was shaped by Hales and Barker 1992 with the so named thrifty phenotype hypothesis (non insulin dependent).

There is a relationship between nutritional impact in pregnancy and epigenetic modifications in the offspring, which leads to health problems in newborns and adults in later life.

Epidemiological data and experimental studies, especially in animals like mice, rats, monkeys, indicate that early life events play a crucial role in influencing later susceptibility to certain chronic diseases an in particular metabolic diseases like type 2 diabetes mellitus, hypertension, cardiovascular diseases, obesity and osteoporosis.

These early life events influencing the development of adult phenotypes mainly involve epigenetic mechanisms.

The main components of epigenetic regulation include:

- -DNA methylation mainly in promoter regions with CpG islands
- -histone modifications
- **-**posttranscriptional alterations of gene expression based on microRNA interference

Epigenetics is defined as the study of changes in gene regulation and gene expression relying on the the mitotic and/or meiotic nuclear inheritance of gene expression patterns that are not caused by changes in the nucleic acid sequence.

Epigenetic reprogramming occurs at stages when the developmental potential of cells changes:

- during preimplantation development
- during gametogenesis

Epidemiological studies in humans show that DM in pregnancy is associated with a high risk of increased birth weight, obesity and type II DM. In this context, the strongest influence comes from maternal DM alone, independently from maternal weight or fetal macrosomia. It was demonstrated that the risk of obesity in childhood and later life of these children is increasing with maternal hyperglycaemia .There is further a correlation between maternal BMI and BMI of the offspring.

Macrosomic children of diabetic and obese mothers have a higher risk of developing metabolic syndrome. According to the concept of „fetal programming", increased concentrations of glucose, free fatty acids and amino acids in maternal blood permanently change the regulation of appetite, endocrine functions and metabolism in the fetus.

In 2008, Waterland described the prevention of trans-generational amplification of obesity in the agouti viable yellow mouse by CH3-Donor Supplementation.

Thus the rapid spread of obesity and DM within a few generations could be explained with non-Mendelian inheritance of a metabolic phenotype.

In contrast to studies analyzing the role of fetal programming in maternal malnourishment and concomitant IUGR there are only few

studies examining fetal programming under the influence of excess supply of nutrients in utero.

Aims

Aim of this study is to quantitatively analyse the DNA methylation and Histone H3 lysine 14 (H3K14) acetylation patterns of 16 candidate genes for the already mentioned metabolic diaseases in chorionic tissue and umbilical cord blood of newborns from mothers with diet-controlled or insulin-dependent gestational diabetes mellitus compared to newborns of normal-weight mothers, Genome-wide studies allow the simultaneous analysis of thousands of genes but they detect only gross differences in DNA methylation or histone modifications in specific human genes of few individuals.

The particular emphasis of this project is to establish a high-resolution quantitative analysis of well-selected candidate genes for determining small but significant epigenetic differences between the diet-controlled GDM, the insulin dependent GDM and the control groups.

Material and Methods

Chorionic tissue and umbilical cord blood of 64 GDM women and 50 controls was examined. Women in the diabetic group were further subdivided as being either IGDM or diet controlled. Chorionic tissue was obtained from the fetal placental side after removal of the amnion. Cord blood was taken immediately after cutting of the cord. Both samples were taken within 20-30 minutes after delivery. Up to now, we only performed DNA methylation analysis for these samples. For DNA methylation analysis, DNA was isolated, bisulphite treated and subsequently PCR-amplified with primers specific for the 16

candidate genes. The methylation patterns and levels of the PCR products were then determined by bisulfite pyrosequencing.

Candidate genes

The following candidate genes have been included in the investigation:

The imprinted gene regions H19 and LIT1 involved in Beckwith-Wiedemann-Syndrome, SNRPN involved in Prader-Willi-Syndrome as well as MEG3 (two assays: MEG3 and GTL2), MEST/PEG1, NESPAS, NESP55 and PEG3.

The pluripotency genes OCT4 and NANOG, the tumor suppressor gene APC, the LEP (Leptin) gene involved in the regulation of body weight, the N3R, the NDUFB6 gene encoding a protein which is a subunit of the multisubunit NADH: ubiquinone oxidoreductase complex of the respiratory chain and known to be involved in age-dependent susceptibility to insulin resistance the PPARA gene in volved in regulation of lipid metabolism in hepatocytes the IL10 gene encoding a cytokine with pleiotropic effects on immune regulation and inflammation

Results

When comparing the chorionic tissue samples of the complete GDM group to those of the normal weight control group, significant differerences in the methylation levels of H19, LIT1, NANOG and MEST were found. Interestingly, the GDM group displayed markedly higher methylation levels for H19, LIT1 and NANOG, i.e. an increase of methylation between 5 and 8% compared to the control group, and markedly lower methylation levels for MEST, i.e. a decrease of methylation of 7% leading to 40% methylation in the GDM group versus 47% in the control group.

When comparing the cord blood samples of the complete GDM group to those of the normal weight control group, significant differences in the methylation levels of MEG3 and NESPAS as well as again LIT1, NANOG and MEST were detected. For all 5 genes lower methylation levels were visible in the GDM group with MEST showing the strongest methylation differences between both groups, i.e. a decrease of methylation of about 5% in the GDM versus the control group.

We then subdivided the GDM group samples in those belonging to the IGDM and those belonging to the diet controlled DM group. A comparison of the two groups with each other and the control group yielded the following results:

Similar to the chorionic tissue samples of the complete GDM group, the chorionic tissue samples of both subgroups showed markedly higher methylation levels for H19, LIT1 and NANOG and markedly lower methylation levels for MEST. Further, significant methylation differences were found for NR3C1 and PPARA only in the diet controlled DM group compare to the normal weight group and for PEG3 and IL10 only in the IGDM group compared to the normal weight group.

Similar to the blood samples of the complete GDM group, the blood samples of both subgroups showed a significantly decreased methylation compared to the normal weight control group for NESPAS, LIT1, NANOG and MEST, whereas MEG3 was only significantly decreased in the IGDM group.

It was again the MEST gene which showed the strongest methylation differences even when the complete GDM group was subdivided in both subgroups and compared with the normal weight controls.

When comparing the IGDM and the diet controlled DM group with each other, significant differences in methylation levels were observed in the IL10 and NDUFB6 genes. The NDFUB6 gene displayed slightly higher methylation levels in the IGDM group whereas methylation levels of the IL10 gene were slightly lower in the IGDM group.

Based on logistic regression analysis we assume that MEST/PEG1 methylation levels have the strongest predictive value for gestational diabetes in both chorion and cord blood samples..

Discussion - Description of the MEST/PEG1 gene

The mesoderm specific transcript (*Mest*) gene was firstly isolated in the mouse and named after its predominant mesoderm-specific embryonic expression pattern.

The same gene was also independently identified in a screen for novel imprinted genes in the mouse and thus called paternally expressed gene 1 (*Peg1*) due to its transcription from only the paternal (father's) allele.

Peg1/*Mest* expression has also been studied in the adult tissues. Several reports showed that in some adult human tumor tissues such as breast cancer and lung adenocarcinoma there was increased *PEG1/MEST* expression.

The human *PEG1*/*MEST* is located on chromosome 7q32 and uses two distinct promoters, thereby producing two different variants with distinct first exons, that are expressed either only from the paternal allele (long isoform 1) in many tissues or in a biallelic, non-imprinted manner (short isoform 2) e.g. in blood lymphocytes.

Paternal expression of isoform 1 occurs in conjunction with an unmethylated CpG island in exon 1 of the paternal allele, whereas the corresponding CpG island in the maternal allele is fully methylated

Discussion - The role of MEST/PEG1 in diet-induced obesity (DIO) and fat mass expansion

Mest is strongly associated with adipose tissue expansion and its expression is highly correlated with diet-induced obesity (DIO) in mice (Koza et al., 2006).

Its expression during early postnatal development closely tracks with the developmental profile of fat mass expansion and *Mest* mRNA is highly correlated with the MEST protein (Nikonova et al., 2008)

As far as adipose tissue is concerned, *Mest* may be more highly correlated with fat mass expansion than possibly any other gene so far analyzed, exceeding even that of leptin.

Transgenic mice in which *Mest* is overexpressed from the aP2 promoter show enlarged adipocytes; however, no increase in obesity was observed (Takahashi et al., 2005).

MEST is localized to the endoplasmic reticulum/Golgi apparatus where its putative enzymatic properties as a lipase or acyltransferase, predicted from sequence homology with members of the _α/β_fold hydrolase superfamily, can enable it to function in lipid accumulation under conditions of positive energy balance (Nikonova et al., 2008).

Summary and Conclusions

Our preliminary data show significant differences in chorionic tissue and cord blood methylation levels of some of the analyzed candidate genes between newborns from GDM mothers and newborns of normal weight mothers.

The imprinted MEST/PEG1 gene on human chromosome 7q32 displayed the strongest methylation differences with significantly lower methylation levels in the GDM compared to the normal-weight group

and, thus, the strongest predictive value for gestational diabetes in both chorion and cord blood samples.

Based on our data and data from the literature, it is tempting to speculate that the high intrauterine glucose levels associated with GDM provoke fetal programming of the MEST gene. These MEST programming processes may lead to the decreased MEST methylation levels observed in our study and, in turn, to increased MEST expression levels similar to those observed in diet-induced obesity (DIO) in mice.

Consequently, it can be hypothesized that fetal programming of the MEST gene is involved in the development of obesity in adult life.

Our future studies will focus on gene-specific analysis of DNA methylation and H3K14 acetylation in a larger numbers of samples. We further plan to perform mRNA expression analysis of the samples to verify if the observed epigenetic differences are associated with altered transcriptional activity of, in particular, MEST but also the other affected genes.

References

1. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL: Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease.N Engl. J Med. 2008; 359: 61-73

2. Hales CN, Barker DJ: Type 2 (non-insuline-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. Diabetologia 35. 1992; 595-601

3. Kamey Y, Suganami T, Kohda T, Ishino F, Yasuda K, Miura S, Ezaki O, Ogawa Y: Peg1/Mest in obese adipose tissue is expressed from the paternal allele in an isoform-specific manner. FEBS Lett. 2007; 581: 91-96

4. Lehnen H, Maiwald R, Gembruch Um Zechner U: Epigenetische Aspekte der fetalen und perinatalen Programmierung. Frauenarzt, Nr. 6 2010; 542-547

5. Nikonova L, Koza RA, Mandoza T, Chao PM, Curley JP, Kozak LP: Mesoderm-specific transcript is associated with fat mass expansion in responser to a positive energy balance. FASEB J. 2008; 22: 3925-3937

6. Nishita Y, Sado T, Yoshiba I, Takagi N: Effect of CpG methylation on expression of the mouse imprinted gene Mest. Gene. 1999; 226: 199-209

7. Okada Y, Sakaue H, Nagare T, Kasuga M: Diet-induced up-regulation of gene expression in adipocytes without changes in DNA methylation. Kobe J Med Sci, 2009; 54: E241-249

8. Szyf M: Early life, the epigenome and human health. Acta Paediatrica 98. 2009; 1082-1084

9. Takahashi M, Kamei Y, Ezaki O: Mest/Peg1 imprinted gene enlarges adipocytes and is a marker of adipocyte size. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005; 288: E117-124

10. Waddington C: The epigenotype. Endeavour 1. 1942; 18-20

11. Waterland RA, Jirtle RL: Transportable elements; targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. Mol Cell Biol 23. 2003; 5293-5300

Der Zugang zum persönlichen Genom: Mythen, Fakten, Visionen

Daniela Steinberger

bio.logis Zentrum für Humangenetik Frankfurt am Main
Zentrum für Humangenetik,
Universitätsklinikum Giessen-Marburg

Die Mythen und die Fakten:

Von den Ursachen menschlicher Merkmale und Erkrankungen, „Alles ist genetisch" *versus* „Alles durch Umwelteinflüsse" und die Legende von der „Entschlüsselung" des menschlichen Genoms

Die wissenschaftliche Grundlage der Diagnostik genetischer Variation des Menschen basieren auf zahlreichen wissenschaftliche Untersuchungen der letzten Jahre und Jahrzehnte. Diese haben gezeigt, dass individuelle genetische Varianten für die Gesundheit eines jeden Menschen von Bedeutung sind. So sind etwa 4.000 von insgesamt 30.000 bekannten Erkrankungen auf Veränderungen (Mutationen) eines einzigen Gens zurückzuführen. Diese, im Vergleich zu allen anderen Erkrankungen relativ selten (ca. 2 % bei Neugeborenen) auftretenden Beeinträchtigungen werden als **monogene Krankheiten** bezeichnet.

Im Gegensatz dazu sind die so genannten **multifaktoriellen** oder **„komplexen" Krankheiten** häufig. Diese Gruppe von Erkrankungen erklärt sich durch die additive Wirkung von Umweltfaktoren und genetischen Prädispositionen.

Unter genetischen Prädispositionsfaktoren versteht man Polymorphismen (interindividuelle Unterschiede der DNA) im Genom, die *per se* keinen Krankheitswert besitzen, im Zusam-

menspiel mit anderen derartigen Varianten und Umwelteinflüssen jedoch zur Entwicklung einer Erkrankung führen können. Der direkte Nachweis dieser Varianten erfolgt durch molekular-genetische Methoden, deren Entwicklung und Perfektionierung nach wie vor von kontinuierlichem Fortschritt geprägt sind.

Auf dem Weg zur Erschließung des humanen Genoms wurde 2003 der Abschluss des so genannten „Human Genome Project", einem 14 Jahre dauernden mit ca. 3 Milliarden USD finanziertes internationales Forschungsprojekt verkündet[1]. Hierfür wurde die Sequenz (die spezifische Abfolge der Bausteine der menschlichen Erbinformation) von DNA-Abschnitten vieler Individuen weitestgehend ermittelt.

Über die biologische Bedeutung der meisten Sequenzen und die tatsachliche Zahl der Gene im humanen Genom herrscht derzeit noch Unklarheit. Deshalb kann auch heute noch nicht von einer „Entschlüsselung" des humanen Erbgutes die Rede sein. Dennoch sind wichtige Voraussetzungen dafür geschaffen worden und mittlerweile Instrumentarien vorhanden, um die humangenetische Entwicklung voranzutreiben und hieraus eine medizinische bzw. eine diagnostische Nutzung abzuleiten.

Die Diagnostik genetisch bedingter, monogener Erkrankungen ist im Leistungskatalog für die medizinische Versorgung der Bevölkerung abgebildet und somit zumindest teilweise bereits in der Praxis angekommen. Bei aller Routine, die in einigen Bereichen, wie in der Pränatalmedizin, bereits hinsichtlich genetischer Diagnostik angekommen ist:

[1] The Genome Management Information System: http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/project/about.shtml

Die Erkenntnisse der Bedeutung um bereits bekannte genetische Varianten und deren Diagnostik werden bei weitem nicht so genutzt, wie es eigentlich der Fall sein könnte. So klafft z.B. derzeit noch eine große Lücke zwischen den Möglichkeiten und der tatsächlichen Umsetzung von Erkenntnissen aus dem Bereich der so genannten Pharmakogenetik:

Bereits in den 50er-Jahren des 20. Jahrhunderts wurden Beobachtungen dokumentiert, dass genetische Faktoren bedeutsam für die Reaktion auf Arzneimittel sind, und durch Zwillingsstudien konnte festgestellt werden, dass individuelle genetisch bedingte Unterschiede eher die Regel als die Ausnahme sind[2]. Vogel prägte für den Zusammenhang zwischen genetischen Varianten (Polymorphismen) und Arzneimittelreaktionen als erster den Begriff „**Pharmakogenetik**"[3].

Die Verabreichung von Arzneimitteln gehört zu den häufigsten Ursachen von Ereignissen, die die Gesundheit beeinträchtigen. Sie steht in einem signifikanten Zusam-menhang mit erhöhter Morbidität und Mortalität von Patienten sowie Mehrausgaben von Gesundheitskosten[4,5]. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) sind tatsächlich ein gravierendes Problem in der Arznei-mittelversorgung.[6,7,8]

Im Gegensatz zur Häufigkeit des Auftretens von UAWs muss davon ausgegangen werden, dass trotz Verpflichtung durch die ärztliche Berufsordnung, die Erfassungsquote selbst für

[2] Vogel F (2001)
[3] Vogel F (1959)
[4] US General Accounting Office (2000) nach: Phillips KA et al. (2001)
[5] Bates DW, Gawande AA (2000) nach: Phillips KA et al. (2001)
[6] Kollek R et al. (2004)
[7] Schneeweiss S et al. (2002)
[8] Schönhofer et al. (1998)

schwere Zwischenfälle nur bei etwa 5-10% liegt[9]. Die am häufigsten zitierte Metaanalyse zu diesem Problem resultiert in der Schätzung, dass bei jeweils angemessener Verschreibung, Dosierung und Verabreichung der Medikamente in den USA jährlich 2 Millionen Patienten aufgrund schwerer Beeinträchtigungen durch Pharmaka (*adverse drug reaction*, ADR) stationär behandelt werden müssen. Dies entspricht etwa 5% aller Krankenhauseinweisungen. Es wird weiterhin davon ausgegangen, dass mit mehr als 100.000 Todesfällen ADR in der Rangliste der Todesursachen etwa die vierte bis sechste Position einnehmen[10].

Nur für das US-amerikanische Gesundheitssystem werden die zusätzlichen durch ADRs verursachten Kosten für das Gesundheitssystem auf 30-150 Milliarden Dollar geschätzt. Hierbei wurden noch nicht die Kosten für die Fälle berücksichtigt, bei denen die Arzneimittelgaben keinerlei Wirksamkeit für die zu behandelnden Erkrankungen haben. Für Deutschland wird von jährlich 100.000 - 200.000 so genannten schweren Fällen und 6000-8000 Todesfällen aufgrund von UAWs ausgegangen[11].

Vor dem Hintergrund dieser Fakten wurde zunächst vermutet, dass eine der ersten klinisch nutzbaren Anwendungsmöglichkeiten des *Human Genome Projects* sich daraus ergeben könnte, individuelle genetische Informationen für die Verschreibung und Verabreichung von Pharmaka zu berücksichtigen. So habe diese Anwendung das Potential bis zum Jahre

[9] Göttler M et al. (1999)
[10] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN (1998)
[11] Schneeweiss S (2002)

2020 der Standard für eine Reihe von Erkrankungen und dazugehörige Medikamentenverabreichungen zu werden[12].

Nunmehr ist durch zahlreiche Studien gut dokumentiert, dass genetische Polymorphismen bis zu 95% zur interindividuellen Variabilität der Reaktion auf Pharmaka beitragen und von Bedeutung für Verstoffwechslung und Arzneimittelwirksamkeit sind[13,14,15,16,17]. Für mehr als 80 Gene mit mindestens einer oder mehreren Varianten pharmakogenetischer Relevanz stehen mittlerweile Studienergebnisse zur Verfügung[18]. Alleine sieben dieser Gene und ihre Varianten sind assoziiert mit Reaktionen auf 200 der meistverkauften Wirksubstanzen in den USA[19]. Die Häufigkeit der wichtigsten Varianten beträgt zwischen 1-46%, was eine bemerkenswerte epidemiologische Bedeutung impliziert.

Die Visionen:

Das weniger als 1000$-Genom, ein IT-Portal als informationstechnologische Konsequenz, *crowd-sourcing* und *p4-Medicine*

Ungeachtet der vielen Herausforderungen, die eine endgültige Entschlüsselung des menschlichen Genoms noch mit sich bringen wird, können heute also bereits DNA-Analysen vorgenommen werden, deren Ergebnisse eine Diagnostik für seltene monogene Erkrankungen erlauben. Solche Analysen, zumeist sind das derzeit DNA-Sequenzierungen, die auf der so genannten Sanger-Methode basieren, sind derzeit noch

[12] Collins FS, McKusick VA (2001),
[13] Evans WE, McLeod HL (2003)
[14] Dervieux T, Meshkin B, Neri B (2005)
[15] Evans WE, Relling MV (2004)
[16] Evans WE, McLeod HL (2003)
[17] Weinshilboum R (2003)
[18] Cavallari L et al. (2005)
[19] Phillips KA et al. (2001)

vergleichsweise aufwendig und somit sehr teuer. Die Kosten für die Wochen bis Monate dauernden Analysen betragen zwischen einigen hundert und mehreren tausend Euro. Darüber hinaus muss, aufgrund klinischer Hinweise zur Initialisierung einer solchen Untersuchung, eine Vorstellung darüber existieren, welches Gen überhaupt untersucht werden sollte.

Die Analytik von DNA-Sequenzen zu rationalisieren, also zu einem angemessenen Produktions- und Kostenaufwand einen höheren Probendurchsatz für die Ermittlung maximal vieler DNA-Abschnitte bzw. Gene zu erreichen, ist eines der wichtigsten Ziele der Biotechnologie und molekularen Medizin. Konsequent zu Ende verfolgt, mündet dieser Anspruch in der Vision Jim Watsons, einem der Erstbeschreiber der DNA-Struktur, der prognostizierte, dass es im 21. Jahrhundert möglich sein werde, für jeden Mensch die individuelle komplette DNA-Sequenz auf einem Datenträger zur Verfügung zu stellen. Ein Kollege Watsons, Craig Venter, lobte 2003 einen Preis über 500.000 Dollar für die Arbeitsgruppe aus, der es gelingen würde, ein menschliches Genom für 1000 Dollar oder weniger zu sequenzieren[20].

Und tatsächlich zeichnet es sich ab, dass diese Vision in absehbarer Zeit Realität werden könnte. Nur vier Jahre nach Abschluss des *Human Genome Project*, nämlich im Mai 2007, verkündete die amerikanische Firma 454 Life Sciences, die sich auf die Entwicklung ultraschneller Sequenziertechnik spezialisiert hat, den erfolgreichen Abschluss einer Arbeit, die als „Projekt Jim" bezeichnet wurde. Für dieses Projekt stellte Jim Watson seine DNA zur Verfügung, damit hiermit erstmalig für ein

[20] Service RF (2006)

einzelnes Individuum der Spezies Homo sapiens sapiens die komplette Sequenz der Erbinformationen, „ein persönliches Genom", ermittelt werden könne. Die Sequenzierung erfolgte innerhalb von zwei Monaten zu den Kosten von einer Million Dollar und die Übergabe der auf einer DVD gebrannten Daten im Rahmen einer feierlichen Veranstaltung an James Watson persönlich[21].

Die zwischenzeitliche Entwicklung der molekularen Methoden lässt darauf schließen, dass die Unterschreitung der „1000$-Genom"-Grenze nahe bevorsteht und dass dies vermutlich nicht der untere Grenzwert für die Kosten der Ermittlung eines persönlichen Genoms bleiben wird.

In Anbetracht dieser methodischen Entwicklungen muss folglich die Frage gestellt werden, welche Infrastruktur zur Nutzung der hierbei gewonnen Daten in der medizinischen Versorgung erforderlich sein wird.

Unter Berücksichtigung der großen Datenmenge, die eine Sequenzierung eines einzelnen Genoms mit sich bringt, wird rasch klar, dass allein für ein Individuum immer mehr Informationen verarbeitet und aufbereitet werden müssen, damit sie von Ärzten und vielleicht sogar durch die analysierte Person selbst genutzt werden können.

Bei der Lösung des Problems, dass bereits heute vorhandenes genetisches Wissen nicht genutzt wird und in Anbetracht der Verarbeitung zunehmend großer Informationsmengen sind folgende Schlussfolgerungen zur Weiterentwicklung in der auf

[21] Pressemitteilung des Baylor College of Medicine vom 31.05.2007: www.bcm.edu/news/packages/watson_genome.cfm

genetischen Erkenntnissen basierenden medizinischen Versorgung in Betracht zu ziehen:

a) Vereinfachung des Zugangs zu den derzeit noch vielen Einzelanalysen mit komplexen Assoziationen zu vielen Arzneimitteln: Die **parallele umfassende Analyse** für alle aktuell bekannten pharmakogenetisch relevanten Genvarianten. Eine solche Analyse ist technisch bereits heute schon prinzipiell möglich, sie kann z.B. über einen für diese Zwecke geeigneten „Gen-Chip" erfolgen.

b) Aufbereitung und Verbreitung pharmakogenetischer Erkenntnisse: Direkter Zugang für Ärzte, Gesunde und Patienten zu pharmakogenetischen Informationen und Beratungsdienstleistungen. Die Informationen können anschauliche, ausgewogene schriftliche und visuelle Elemente enthalten. Die Verbreitung dieser Informationen kann über eine **IT-Plattform (Portal)** erfolgen.

Ein solches Portal kann Prozesse wie Eingangslogistik zur Anforderung von Material zur Probenentnahme und Ausgangslogistik mit Befundausgabe, Erläuterungen und graphische Darstellungen der Untersuchungsergebnisse abbilden. Darüber hinaus können Informationen zum Untersuchungsstatus und Probentracking hierüber kommuniziert werden.

c) Aktualisierungsservice: Bei fortschreitendem Kenntnisstand, z.B. Entdeckung neuer Varianten oder Veröffentlichung neuer signifikanter Daten betreffend die Interpretation von Befunden kann eine Kommunikation dieser Informationen an den Probanden erfolgen. Dies kann ebenfalls über die IT-Plattform geschehen.

d) Mit dem Portal kann den untersuchten Probanden auch ein Zugang zu wissenschaftlich wertvollen und edukativen Anwendungen angeboten werden. Dies kann z.B. mit der aktiven Teilnahme an Studien verbunden sein, vergleichbar wie es im „Genographics"-Projekt umgesetzt wurde. Es handelt sich hierbei um ein anthropologisches Forschungsprojekt von *National Geographics* zur Erforschung der Migrationsbewegungen der Menschheit mittels genetischer Varianten[22]. In verschiedenen wissenschaftlichen Disziplinen nutzt man mittlerweile den Ansatz, über ein Internet-Portal unter aktiver Mitwirkung vieler Endnutzer Daten zu gewinnen, wie es bisher nicht möglich gewesen ist. Dieser sehr effektive Ansatz der Gewinnung von Daten zur Findung neuer Erkenntnisse wird auch als ***crowd-sourcing*** bezeichnet[23].

Mit dem komplementären Ansatz der technischen Erschließung paralleler Genotypisierung und der hiermit verknüpften Informationsdienstleistungen über ein „IT-Portal" kann eine Nutzenschöpfung für Gesunde, Patienten und deren Ärzte ermöglicht werden, wie sie in dieser Form noch nicht existiert hat.

In Anlehnung an den Begriff Genom, der für die Gesamtheit des Erbmaterials eines Organismus steht, kann die umfassende Qualität eines solchen diagnostischen Prozessansatzes als „personal genomics services" bezeichnet werden

Die Nutzung der pharmakogenetischen Analysedaten von Gesunden und Patienten hat **prädiktive** Qualitäten, d.h. es kann mit der Lieferung der Ergebnisse der Analyse auf pharma-

[22] https://www3.nationalgeographic.com/genographic/
[23] s.a. Gassmann O. (2010)

kogenetische Varianten eine Vorhersage hinsichtlich der Wirkung von Arzneimitteln vor deren Einnahme getroffen werden. Darüber hinaus ist ein solcher Ansatz auch **präventiv**, da die Folgen unerwünschter Arzneimittelwirkungen hiermit potentiell zu vermeiden sind und **personalisiert**, weil entsprechend der persönlichen genetischen Disposition eine Auswahl des best-möglichen Medikamentes erfolgen kann. Wenn Gesunde und Patienten selbst Zugriff auf solche Daten haben und sie auf der Basis der ihnen auf einem Portal zur Verfügung gestellten Informationen in Absprache mit ihrem behandelnden Arzt Ent-scheidungen treffen, trägt dies Züge eines **partizipatorischen** Prozesses.

Genau diese Konstellation von Qualitäten eines medizinischen Prozesses hat bereits 2003 Leroy Hood erkannt und hierfür den Begriff ***p4 Medicine*** geprägt.

Es handelt sich hierbei um ein Teilakronym für "*predictive, preventive, personalized, and participatory*".

Die Voraussetzungen einer P4-Medizin sind bio- und informationstechnologische Entwicklungen in der medizini-schen Praxis: technologische Entwicklungen, die dazu geeignet sind, die Gesundheit von Individuen zu managen anstatt die Krank-heiten von Patienten[24].

Der „partizipatorische" Anspruch von Patienten ist bereits Realität

Der Gesundheitsbereich befindet sich im Wandel. Neben dem Anstieg der Gesundheitskosten für die sozialen Sicherungs-

[24] http://www.xconomy.com/seattle/2010/05/18/leroy-hoods-personalized-medicine-vision-enters-proving-ground-at-ohio-state/

systeme, findet vor allem eine Entwicklung des Gesundheitsverhaltens bzw. -bewusstseins des Einzelnen hin zu Prävention und Bewahren von Gesundheit statt. Spricht man im klassischen Gesundheitsmarkt noch von Patienten, die nach Therapien und Heilung suchen, entwickelt sich daneben ein Markt für Dienstleistungen und Produkte, welche die Erhaltung und Forderung von Gesundheit für einen Kunden zum Ziel haben, der dafür auch bereit ist, die Mehrkosten, die nicht über die Krankenkassen erstattet werden, zu tragen[25]. Der „Nachfrager" Patient agiert zunehmend eigenverantwortlich für seine Gesundheit und umgeht dabei auch klassische Gatekeeper, wie Ärzte und Apotheker, um die für ihn individuell optimalen Gesundheitsdienstleistungen zu erhalten.

Es wird zunehmend deutlich, dass es auch im Gesundheitsbereich in Zukunft darum gehen wird, individuellen Bedürfnissen des einzelnen Patienten nachzu-kommen. Genau für diese wachsende Nachfrage nach individuell gesundheitlich relevanten Informationen zu Prävention, Optimierung von Therapie und Erhaltung von Gesundheit, aber auch hinsichtlich der sich daraus generierbaren Einsparungen für das Solidarsystem sind *personal genomics services* ein sinnvolles Instrument.

„Personal Genomics Services" als Katalysator für weitere Entwicklungen in der medizinischen Versorgung

Eine genetische Analyse- und Informationsplattform im Sinne von *personal genomics services* kann ein erster Schritt auf dem Weg in ein Zeitalter vieler individueller Reisen in das persönliche Genom sein.

[25] Caspari, F. (2007)

Dies wird einer von vielen Faktoren sein, die dazu beitragen, dass in der medizinischen Versorgung Chancen durch intelligente Informationssysteme wahrgenommen werden können[26] und die Medizin zunehmend folgendes sein wird: **prädiktiv, präventiv, personalisiert und partizipatorisch**.

Literatur

Bates DW, Gawande AA. Error in medicine: what have we learned? Ann Intern Med. 2000 May 2;132(9):763-7

Caspari, Florian. Individualisierung von Informationen in der Gesundheitsförderung Diss., Karlsruhe, 2007

Cavallari Larisa M.; Ellingrod Vicki L.; Kolesar Jill M. Lexi-Comp's pharmacogenomics handbook - 2. ed. - Hudson, Ohio, 2005

Collins FS, McKusick VA. Implications of the Human Genome Project for medical science. JAMA. 2001 Feb 7;285 (5):540-4.

Dervieux T, Meshkin B, Neri B. Pharmacogenetic testing: proofs of principle and pharmacoeconomic implications. Mutat Res. 2005 Jun 3;573(1-2):180-94.

Evans WE, McLeod HL.Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects. N Engl J Med. 2003 Feb 6;348(6):538-49.

Evans WE, Relling MV. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. Nature. 2004 May 27; 429(6990):464-8.

Oliver Gassmann (Hrsg., 2010): *Crowdsourcing, Innovationsmanagement mit Schwarmintelligenz*. Hanser: München, Wien

Göttler M, Munter KH, Hasford J, Müller-Oerlinghausen B: Zu viele Ärzte sind „meldemüde", Dtsch Arztebl 1999; 96: A-1704–1706 [Heft 25].

[26] IBM Business Consulting Services (2003)

IBM Business Consulting Services. Personalized healthcare 2010. Are you ready for information-based medicine? 2003, http://www-935.ibm.com/services/us/imc/pdf/g510-3565-personalized-healthcare-2010.pdf

Kollek R, Feuerstein G, Schmedders M, van Aken J. Pharmakogenetik: Implikationen für Patienten und Gesundheitswesen. Anspruch und Wirklichkeit der ‚individualisierten Medizin'. Baden-Baden 2004

Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA. 1998 Apr 15;279(15):1200-5

Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmaco-genomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. JAMA. 2001 Nov 14;286(18):2270-9.

Schneeweiss S, Hasford J, Göttler M, Hoffmann A, Riethling AK, Avorn J. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. Eur J Clin Pharmacol. 2002 Jul; 58(4):285-91.

Schönhöfer P, Lelgemann M, von Maxen A, Wille H. Häufigkeit von Arzneimittelrisiken und Risikokommunikation; in: Hart D, Kemmnitz W, Schnieders C (Hrsg.): Arzneimittelrisiken: Kommunikation und Rechtsverfassung, Baden-Baden 1998

Service RF.Science. Gene sequencing. The race for the $1000 genome. 2006 Mar 17;311(5767):1544-6

Vogel, Friedrich. Moderne Probleme der Humangenetik. Ergebn Inn Med Kinderheilk 1959, 12, 52–125

Vogel, Friedrich. Pharmakogenetik. medgen 13, Heft 3, 2001, S. 241-245

Weinshilboum R. Inheritance and drug response. N Engl J Med. 2003 Feb 6;348(6):529-37

Rolle des Geschlechts bei experimenteller intrauteriner Wachstumsretardierung- Daten aus dem A. uterina-Ligatur-Modell und dem Low-Protein-Modell der Ratte

Nüsken E.[1], Nüsken K.-D.[1], Plank C.[2], Dötsch J.[1]

[1]Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Köln [2]Kinder- und Jugenklinik, Universität Erlangen

Allgemeiner Hintergrund

Trotz des Wissens um die Unterschiede zwischen Männern und Frauen hinsichtlich Inzidenz und Risikofaktoren von kardiovaskulären Erkrankungen sind die zugrunde liegenden Mechanismen noch unzureichend erforscht (Maas et al., 2011). Neben Einflussgrößen wie Rauchen oder Übergewicht ist spätestens seit den epidemiologischen Arbeiten von Barker bekannt, dass auch pathophysiologische Störungen in der Perinatalzeit eine Rolle für die Entstehung von Erkrankungen im späteren Leben spielen („perinatale Programmierung") (Barker und Osmond, 1986). Hieraus leitet sich die Hypothese ab, dass die beobachteten Geschlechtsunterschiede bei kardiovaskulären Erkrankungen auf Unterschiede in der perinatalen Programmierung zurückzuführen sein könnten. Beim metabolischen Syndrom wurde bereits gezeigt, dass für dessen Entstehung frühkindliche Risikofaktoren bei Männern eine größere Rolle spielen als bei Frauen (Parker et al., 2003).

Gibt es eine Evidenz für Geschlechtsunterschiede nach IUGR in tierexperimentellen Studien?

Tierexperimentelle Studien zu verschiedensten Aspekten der fötalen Programmierung konnten nachweisen, dass sich die Auswirkungen einer intrauterinen Wachstumsretardierung auf die somatische Entwicklung und die Entstehung späterer Folgeerkrankungen bei Männchen und Weibchen unterscheiden (Franco et al. 2002, Woods et al. 2005, Choi et al. 2007, Owens et al. 2007, Chamson-Reig et al., 2009). Die meisten Studien mit geschlechtsspezifischen Analysen wurden an Ratten durchgeführt, wobei jedoch kein einheitliches Modell zur Induktion der IUGR verwendet wurde. So führte beispielsweise eine moderate Proteinrestriktion in der Schwangerschaft nur bei männlichen, nicht jedoch bei weiblichen Nachkommen zu einer arteriellen Hypertonie (Woods et al., 2005). Eine 50%ige Kalorienreduktion während der Schwangerschaft induzierte zwar sowohl bei männlichen als auch weiblichen Nachkommen eine arterielle Hypertonie, diese war bei Männchen jedoch stärker ausgeprägt und mit einer verminderten eNOS-Aktivität assoziiert (Franco et al., 2002). Hinsichtlich des Lipidmetabolismus wurde beobachtet, dass eine 25%ige Kalorienreduktion ab Tag 10 der Gestation nur bei männlichen Nachkommen die hepatische Triglyzerid- und Cholesterolkonzentration im Alter von 3 Wochen erhöht (Choi et al., 2007). Auch Studien zum Insulinmetabolismus nach Proteinrestriktion in der Schwangerschaft zeigten geschlechtsspezifische Veränderungen (Sugden und Holness, 2002). In einer Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Entstehung einer Glucoseintoleranz nach Proteinmangelernährung in der Schwangerschaft bei weiblichen Nachkommen vorwiegend mit einer veränderten Inselzell-Morphologie assoziiert zu sein scheint,

wohingegen bei männlichen Nachkommen insbesondere die intrazelluläre Insulinwirkung modifiziert ist (Chamson-Reig et al., 2009). Die Datenlage beschränkt sich jedoch nicht auf Studien an Ratten. So zeigten sich beispielsweise auch nach Induktion einer experimentellen Plazentainsuffizienz bei Schafen Geschlechtsunterschiede hinsichtlich verschiedenster Parameter des metabolischen Syndroms bei den Nachkommen (Owens et al. 2007).

Welche pathophysiologischen Mechanismen könnten den beobachteten Geschlechtsunterschieden in IUGR-Modellen zugrunde liegen?

Rolle der Geschlechtshormone

Insbesondere postpubertär werden Geschlechtshormone als mögliche Ursache für Geschlechtsunterschiede in der Prävalenz von Folgeerkrankungen nach IUGR diskutiert.

Ojeda et al. konnten zeigen, dass männliche IUGR-Ratten nach experimenteller Plazentainsuffizienz im Alter von 16 Wochen eine erhöhte Testosteronkonzentration im Vergleich zu Kontrolltieren aufweisen. In etwa dem gleichen Alter entwickeln die IUGR-Tiere eine zunehmende arterielle Hypertonie (Langzeit-Telemetrie-Daten). Werden die IUGR-Männchen im Alter von 10 Wochen kastriert, ist ihr Blutdruck im Alter von 16 Wochen signifikant niedriger als der nicht-kastrierter IUGR-Männchen. Bei kastrierten und nicht-kastrierten Kontrollmännchen unterscheidet sich dagegen der Blutdruck im Alter von 16 Wochen nicht (Ojeda et al., 2007).

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen aus dem A.-Ligatur-Modell wurde in einer Studie von Woods et al. beobachtet, dass

sowohl kastrierte als auch nicht-kastrierte männliche Ratten nach Proteinrestriktion (LP) in utero im Alter von 22 Wochen eine arterielle Hypertonie aufweisen. Allerdings zeigten die nicht-kastrierten LP-Männchen zusätzlich eine Proteinurie. Kastrierte LP-Männchen entwickelten hingegen im Vergleich zu kastrierten und nicht-kastrierten Kontrollen (normaler Proteingehalt der mütterlichen Nahrung, NP) keine vermehrte Eiweißausscheidung im Urin (Woods et al., 2010).

Beide Studien zeigen somit einen negativen Einfluss männlicher Geschlechtshormone auf die Entstehung von IUGR-Folgeerkrankungen. Der Einfluss weiblicher Geschlechtshormone hingegen scheint eher protektiv zu sein. Weibliche IUGR-Ratten nach experimenteller Plazentainsuffizienz weisen nach der Pubertät keinen erhöhten Blutdruck (Langzeit-Telemetriedaten) im Vergleich zu Kontrolltieren auf. Führt man bei IUGR- und Kontroll-Weibchen im Alter von 10 Wochen jedoch eine beidseitige Ovarektomie durch, zeigen die operierten IUGR-Weibchen einen signifikanten Blutdruckanstieg im Vergleich zu nicht-operierten IUGR-Weibchen. Operierte und nicht-operierte Kontrollen unterscheiden sich hingegen nicht. Die Substitution der ovarektomierten Weibchen mit Östrogenen verhindert den bei den IUGR-Weibchen beobachteten Blutdruckanstieg (Ojeda et al., 2007).

In der Zusammenschau belegen diese Daten, dass Geschlechtshormone einen modulierenden Einfluss auf die Spätfolgen einer IUGR haben können. Dies könnte in der Zukunft für therapeutische Ansätze eine Rolle spielen.

Das Aufholwachstum als modulierender Faktor

Ein wichtiger klinischer Parameter, der mit dem Auftreten von Folgeerkrankungen nach IUGR in Verbindung gebracht wurde, ist das Aufholwachstum.

Es gibt Hinweise darauf, dass ein verstärktes Aufholwachstum nach IUGR mit einem höheren Risiko für Erkrankungen aus dem Formenkreis des metabolischen Syndroms einhergeht als IUGR alleine (Claris et al., 2010).

Eine unterschiedliche Prävalenz von Folgeerkrankungen nach IUGR bei Männchen und Weibchen könnte also auch durch ein unterschiedliches Aufholwachstum postnatal bedingt sein. Aus diesem Grund haben wir das postnatale Aufholwachstum von männlichen und weiblichen Ratten nach A. uterina-Ligatur oder Schein-Op mit dem von Kontrolltieren verglichen. Hierbei zeigte sich, dass im Alter von 30 Wochen bei Männchen kein Gewichtsunterschied zwischen den drei experimentellen Gruppen nachweisbar war, wohingegen weibliche Schein-OP-Tiere mit 30 Wochen immer noch signifikant leichter waren als die Kontrolltiere. Auch im Proteinmangelmodell der Ratte konnten Jones et al. ein unterschiedliches Aufholwachstum der IUGR-Tiere in Abhängigkeit vom Geschlecht (Jones et al., 2011) beobachten. Das geschlechtsspezifische Aufholwachstum sollte daher bei Studien zu Spätfolgen einer IUGR berücksichtigt werden.

Geschlechtsselektion in utero durch Störung des intrauterinen Milieus?

Tse et al. berichteten 2008, dass eine unilaterale Tubenligatur bei weiblichen Schweinen, einhergehend mit einer verminderten Anzahl an Embryonen bei nachfolgender Träch-

tigkeit, zu einer höheren Anzahl männlicher und verminderten Anzahl weiblicher Nachkommen führt (Tse et al., 2008). Die Frage, ob die Induktion einer experimentellen intrauterinen Wachstumsrestriktion zu einem bevorzugten Überleben weiblicher oder männlicher Föten führt, wurde bisher noch nicht systematisch untersucht. Daten aus unserem Low-protein-Modell weisen jedoch darauf hin, dass sich die experimentellen Gruppen bei Analyse einer großen Anzahl an Würfen (> 30 Würfe/Gruppe) nicht im Geschlechterverhältnis (Anzahl Männchen/Weibchen) unterscheiden. Da in unserem Modell der experimentellen Plazentainsuffizienz durch bilaterale A.uterina-Ligatur in der Regel alle Föten überleben (Nüsken et al., 2008, Nüsken et al., 2011), ist durch diesen Eingriff ebenfalls keine Beeinflussung des Geschlechterverhältnisses zu erwarten. Aus diesen Daten lässt sich schlussfolgern, dass Männchen und Weibchen gleichermaßen die Induktion der IUGR überleben und intrauterin keine geschlechtsspezifische Selektion aufgrund einer unterschied-lichen Suszeptibilität stattfindet.

Methodische Aspekte

Auswahl geeigneter Housekeeping-Gene

Die dauerhafte Modifikation der Expression bestimmter Gene durch ein gestörtes intrauterines Milieu ist ein wichtiger Mechanismus der fötalen Programmierung (Gluckman et al., 2007). Aus diesem Grund ist die Durchführung von qRT-PCR-Untersuchungen ein Bestandteil vieler IUGR-Studien. Eine wesentliche Voraussetzung für die valide Auswertbarkeit der so erhobenen Daten ist die Normierung der Ergebnisse auf geeignete Housekeeping-Gene (Guénin et al., 2009). Da die Expression von Housekeeping-Genen unter unterschiedlichen

experimentellen Bedingungen variieren kann, ist eine gezielte Auswahl je nach individuellem experimentellem Setting entscheidend. Mit Ausnahme einer Studie, in der die Expression von Housekeeping-Genen in humanen IUGR-Plazenten untersucht wurde (Murthi et al., 2008), gibt es wenig systematisch erhobene Daten zur Wahl geeigneter Housekeeping-Gene in IUGR-Modellen. Aus diesem Grund sind wir der Frage nachgegangen, ob auch Housekeeping-Gene der fötalen Programmierung unterliegen können. Tatsächlich konnten wir nachweisen, dass im Modell der bilateralen A. uterina-Ligatur die renale Expression einzelner Housekeeping-Gene bei adulten Ratten nach IUGR auf mRNA-Ebene signifikant verändert ist, wohingegen sich auf Proteinebene keine Unterschiede finden. Interessanterweise zeigten sich die Veränderungen in der Expression der Housekeeping-Gene nach IUGR v.a. bei weiblichen Nachkommen (Nüsken et al., manuscript in preparation). Dies erscheint insbesondere vor dem Hintergrund plausibel, dass bereits bei gesunden Ratten geschlechts-abhängige Unterschiede in der hepatischen Expression von Housekeeping-Genen nachzuweisen sind (Verma und Shapiro, 2006). Da sich die Veränderungen der Genexpression nicht auf Proteinebene wiederspiegeln, können wir keine Rückschlüsse hinsichtlich der biologischen Relevanz unserer Beboachtung ziehen. Jedoch ergeben sich aus methodischer Sicht wichtige Konsequenzen, da die unkritische Wahl gebräuchlicher Housekeeping-Gene zu einer Fehlinterpretation von qRT-Ergebnissen führen kann- auch im Hinblick auf mögliche Geschlechtsunterschiede in der Expression von Zielgenen.

Geschlechtsunterschiede im Geburtsgewicht- Bias bei Vergleich von Würfen mit unterschiedlicher Geschlechtsverteilung?

Beim Menschen liegt das Geburtsgewicht weiblicher Neugeborener im Durchschnitt unter dem männlicher Neugeborener (vgl. Perzentilenkurven Voigt et al., 1996). Wir haben uns daher gefragt, ob sich auch in tierexperimentellen Studien das Geburtsgewicht von Männchen und Weibchen unterscheidet und ob somit in IUGR-Modellen durch den Vergleich von Würfen mit unterschiedlichem Geschlechterverhältnis ein Bias entstehen kann.

Aus diesem Grund haben wir das durchschnittliche Gewicht weiblicher und männlicher Nachkommen nach Proteinrestriktion bzw. Kontrolldiät analysiert (jeweils > 30 Würfe/Gruppe). Bei gleicher Diät war kein Unterschied im Geburtsgewicht zwischen Männchen und Weibchen nachweisbar. Auch im Ligaturmodell ist das Geburtsgewicht bei weiblichen und männlichen Nachkommen der einzelnen experimentellen Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Zusammenfassung

Aufgrund zahlreicher Studien ist in der Zwischenzeit gut belegt, dass der Phänotyp nach experimenteller IUGR durch das Geschlecht der Tiere beeinflusst wird (Grigore et al., 2008). Meist wurden in diesen Studien jedoch postpubertäre Tiere untersucht (z.B. Franco et al. 2002, Woods et al. 2005; Owens et al. 2007, Chamson-Reig et al. 2009). Eine mögliche Ursache für die in diesen Studien beobachteten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen IUGR-Nachkommen ist daher der *modulierende Einfluss von Geschlechtshormonen* (Ojeda et al.

2007, Ojeda et al. 2007, Woods et al. 2009). Des Weiteren sind potentielle Störgrößen (z.B. geschlechtsspezifisches Aufholwachstum, geschlechtsspezifische Regulation von Housekeeping-Genen) für die Auswertung der erhobenen Daten zu berücksichtigen. Sollte ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Entstehung von Folgeerkrankungen nach IUGR und dem genetischen Geschlecht bestehen, wäre ein Unterschied bereits bei präpubertären Tieren zu erwarten. Eine Studie unserer Arbeitsgruppe zur Genexpression wichtiger metabolischer und vasoregulativer Schlüsselmoleküle in neonataler Leber und Plazenta von IUGR-Ratten (Low-protein-Modell und Ligatur-Modell) konnte in diesem Zusammenhang mit Ausnahme des Leptin-Rezeptors in der Plazenta jedoch keine geschlechtsspezifischen Unterschiede feststellen (Nüsken et al., 2011). Choi et al. dagegen beobachteten bereits bei drei Wochen alten Ratten (= präpubertär) mit IUGR infolge Kalorienrestriktion einen geschlechtsspezifisch veränderten Lipidmetabolismus (Choi et al., 2007).

Abschließend zusammengefasst erlaubt die derzeitige Datenlage keine eindeutige Klärung der Frage, ob ein ursächlicher Zusammenhang zwischen genetischem Geschlecht und Entstehung von bzw. Suszeptibilität für IUGR-Folgeerkrankungen besteht.

Ein modulierender Einfluss des Geschlechts ist hingegen als gesichert anzusehen. Für die Durchführung und Auswertung von IUGR-Studien sind geschlechtssspezifische methodische Störfaktoren zu berücksichtigen.

Referenzen

Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood utrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. Lancet. 1986 May 10;1(8489):1077-81.

Chamson-Reig A, Thyssen SM, Hill DJ, Arany E. Exposure of the pregnant rat to low protein diet causes impaired glucose homeostasis in the young adult offspring by different mechanisms in males and females. Exp Biol Med (Maywood). 2009 Dec;234(12):1425-36.

Choi GY, Tosh DN, Garg A, Mansano R, Ross MG, Desai M. Gender-specific programmed hepatic lipid dysregulation in intrauterine growth-restricted offspring. Am J Obstet Gynecol. 2007 May;196(5):477.e1-7.

Claris O, Beltrand J, Levy-Marchal C. Consequences of intrauterine growth and early neonatal catch-up growth. Semin Perinatol. 2010 Jun;34(3):207-10.

Franco Mdo C, Arruda RM, Dantas AP, Kawamoto EM, Fortes ZB, Scavone C, Carvalho MH, Tostes RC, Nigro D. Intrauterine undernutrition: expression and activity of the endothelial nitric oxide synthase in male and female adult offspring. Cardiovasc Res. 2002 Oct;56(1):145-53.

Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS. Non-genomic transgenerational inheritance of disease risk. Bioessays. 2007 Feb;29(2):145-54.

Grigore D, Ojeda NB, Alexander BT. Sex differences in the fetal programming of hypertension. Gend Med. 2008;5 Suppl A:S121-32.

Guénin S, Mauriat M, Pelloux J, Van Wuytswinkel O, Bellini C, Gutierrez L. Normalization of qRT-PCR data: the necessity of adopting a systematic, experimental conditions-specific, validation of references. J Exp Bot. 2009;60(2):487-93.

Jones DC, Bernstein M, German RZ. Catch-up and targeted growth following variable duration protein

restriction: Effects on bone and body mass. J Morphol. 2011 Feb 2. doi: 10.1002/jmor.10927.

Maas AH, van der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V, Swahn E, Appelman YE, Pasterkamp G, Ten Cate H, Nilsson PM, Huisman MV, Stam HC, Eizema K, Stramba-Badiale M. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women: Proceedings of the Workshop held in Brussels on Gender Differences in Cardiovascular disease, 29 September 2010. Eur Heart J. 2011 Mar 15.

Murthi P, Fitzpatrick E, Borg AJ, Donath S, Brennecke SP, Kalionis B. GAPDH, 18S rRNA and YWHAZ are suitable endogenous reference genes for relative gene expression studies in placental tissues from human idiopathic fetal growth restriction. Placenta. 2008 Sep;29(9):798-801.

Nüsken KD, Dötsch J, Rauh M, Rascher W, Schneider H. Uteroplacental insufficiency after bilateral uterine artery ligation in the rat: impact on postnatal glucose and lipid metabolism and evidence for metabolic programming of the offspring by sham operation. Endocrinology. 2008 Mar;149(3):1056-63.

Nüsken KD, Schneider H, Plank C, Trollmann R, Nüsken E, Rascher W, Dötsch J. Fetal Programming of Gene Expression in Growth-Restricted Rats Depends on the Cause of Low Birth Weight. Endocrinology. 2011 Jan 25.

Nüsken E, Nüsken KD, Birkner Y, Schneider H, Dötsch J. Experimental uteroplacental insufficiency in rats alters expression of renal housekeeping genes in the offspring, manuscript in preparation

Ojeda NB, Grigore D, Robertson EB, Alexander BT. Estrogen protects against increased blood pressure in postpubertal female growth restricted offspring. Hypertension. 2007 Oct;50(4):679-85.

Ojeda NB, Grigore D, Yanes LL, Iliescu R, Robertson EB, Zhang H, Alexander BT. Testosterone contributes to marked elevations in mean arterial pressure in adult male intrauterine growth restricted offspring. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2007 Feb;292(2):R758-63.

Owens JA, Thavaneswaran P, De Blasio MJ, McMillen IC, Robinson JS, Gatford KL. Sex-specific effects of placental restriction on components of the metabolic syndrome in young adult sheep. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007 Jun;292(6):E1879-89.

Parker L, Lamont DW, Unwin N, Pearce MS, Bennett SM, Dickinson HO, White M, Mathers JC, Alberti KG, Craft AW. A lifecourse study of risk for hyperinsulinaemia, dyslipidaemia and obesity (the central metabolic syndrome) at age 49-51 years. Diabet Med. 2003 May;20(5):406-15.

Sugden MC, Holness MJ. Gender-specific programming of insulin secretion and action. J Endocrinol. 2002 Dec;175(3):757-67.

Tse WY, Town SC, Murdoch GK, Novak S, Dyck MK, Putman CT, Foxcroft GR, Dixon WT. Uterine crowding in the sow affects litter sex ratio, placental development and embryonic myogenin expression in early gestation. Reprod Fertil Dev. 2008;20(4):497-504.

Verma AS, Shapiro BH. Sex-dependent expression of seven housekeeping genes in rat liver. J Gastroenterol Hepatol. 2006 Jun;21(6):1004-8.

Voigt M, Schneider KT, Jährig K. [Analysis of a 1992 birth sample in Germany. 1: New percentile values of the body weight of newborn infants]. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1996 Oct;56(10):550-8.

Woods LL, Ingelfinger JR, Rasch R. Modest maternal protein restriction fails to program adult hypertension in female rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.

2005 Oct;289(4):R1131-6.

Woods LL, Morgan TK, Resko JA. Castration fails to prevent prenatally programmed hypertension in male rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2010 Apr;298(4):R1111-6.

Natriumhaushalt und Aufholwachstum nach intrauteriner Wachstumsretardierung durch A. uterina-Ligatur bei der Ratte

Kai-Dietrich Nüsken[1], Eva Nüsken[1], Holm Schneider[2], Kerstin Amann[3], Jörg Dötsch[1]

[1]Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Köln, [2]Kinder- und Jugenklinik, Universität Erlangen
[3]Abteilung für Nephropathologie, Universität Erlangen

Einleitung und Fragestellung:

Kinder mit Aufholwachstum nach SGA-Geburt haben ein höheres Risiko für die spätere Entwicklung von Folgeerkrankungen als SGA-Kinder ohne Aufholwachstum (Claris O et al. 2010). Bisher ist unzureichend geklärt, warum manche Kinder aufholen und andere nicht (Cianfarani S et al. 2006). Da Salzverlust-Nephropathien das Wachstum auch bei normaler Nierenfunktion und IGF-1-Verfügbarkeit deutlich beeinträchtigen (Vaisbich MH et al. 2004), untersuchten wir die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen renaler Natrium-Reabsorption und Aufholwachstum in einem Tiermodell der experimentellen Plazentainsuffizienz durch Ligatur (LIG) der A. uterina besteht.

Methoden:

Nachkommen von Muttertieren, die während der Schwangerschaft entweder einer LIG-Operation oder Schein-operation (SOP) unterzogen wurden, wurden mit Nachkommen nicht operierter Kontrolltiere (K) verglichen (vgl. Nüsken KD et al. 2011). Natrium, Kalium und Kreatinin in Blut und Sammelurin, Aldosteron im Sammelurin sowie das Körpergewicht wurden bis

zum Alter von 30 Wochen regelmäßig erfasst. Auswertungen der renalen Morphologie und Genexpressionen erfolgten im Alter von 30 Wochen.

Ergebnisse:

Im Alter von 7 Wochen zeigten LIG und SOP eine verminderte renale Natrium- und erhöhte renale Kalium- und Aldosteronausscheidung ($p<0.001$). Gleichzeitig war das Plasma-Natrium erhöht und das Plasma-Kalium erniedrigt. Zwischen der 7. und 15. Lebenswoche holten LIG- und SOP-Tiere im Körpergewicht deutlich auf, so dass die signifikanten Gewichtsunterschiede zu K-Tieren verschwanden. Im Alter von 30 Wochen zeigten LIG-Tiere dann einen erhöhten renalen Natriumverlust bei unveränderter renaler Genexpressionen des Mineralokortikoid-Rezeptors, der 11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Typ 2 und aller drei Untereinheiten des epithelialen Natriumkanals. Immunhistologisch war die Expression eines Proliferationsmarkers (PCNA) im dicken aufsteigenden Ast (TAL) der Henle-Schleife erhöht.

Schlussfolgerungen:

Ab der Pubertät aktivieren sowohl LIG- als auch SOP-Nachkommen die tubuläre Natrium-Reabsorption. Dies könnte zum darauf folgenden Aufholwachstum beitragen. Bei ausgewachsenen LIG-Tieren weist eine erhöhte PCNA-Protein-Expression im TAL auf tubuläre Reparaturprozesse im Rahmen einer lokalen Tubulusschädigung hin. Da der TAL für die Natrium-Reabsorption entscheidend ist, könnte dies den nun vorhandenen Natriumverlust verursachen.

Literatur:

1. Claris O, Beltrand J, Levy-Marchal C. Consequences of intrauterine growth and early neonatal catch-up growth. Semin Perinatol 2010; 34: 207-10.
2. Cianfarani S, Ladaki C, Geremia C. Hormonal regulation of postnatal growth in children born small for gestational age. Horm Res 2006; 65 Suppl 3: 70-4.
3. Vaisbich MH, Fujimura MD, Koch VH. Bartter syndrome: benefits and side effects of long-term treatment. Pediatr Nephrol 2004; 19: 858-63.
4. Nüsken KD, Schneider H, Plank C, Trollmann R, Nüsken E, Rascher W, Dötsch J. Fetal Programming of Gene Expression in Growth-Restricted Rats Depends on the Cause of Low Birth Weight. Endocrinology 2011; 152: 1327-35.

Insulinsensitivität und kardio-vaskuläres Risiko- eine Zusammenfassung der europäischen Multi-zenter EU-RISC-Studie

T.Konrad[1] , HJ. Böhles[2],

1) Institut für Stoffwechselforschung – Frankfurt (isf•) / (Institute for Metabolic Research) Akademische Lehreinrichtung des Fachbereichs Medizin der Johann Wolfgang Goethe Universität, Frankfurt am Main; German Study Centre for the EU-RISC-Study „Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Risk" (QLRT-CT-2001-01252)

2) Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Klinik für Allgemeine Pädiatrie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

---

Die Insulinresistenz gilt nicht nur als charakteristisches Merkmal des Typ 2 Diabetes mellitus und neben der Insulin-sekretionsstörung als wichtiger Aspekt in der Krankheits-pathogenese sondern auch für das Metabolische Syndrom und kardiovaskuläre Prozesse [1-3]. In der San Antonio Heart Study war z.B. die Nüchtern-Hyperinsulinämie (als Marker der Insulin-resistenz) ein Prädiktor für Typ 2 Diabetes, arterielle Hypertonie und für eine Dyslipidämie mit niedrigen HDL-Cholesterin- und hohen Triglyzerid-Serumspiegeln [4].

Ein Kritikpunkt an diesen Studien ist jedoch, daß sie meist den Surrogatparameter der Hyperinsulinämie verwendeten. So läßt sich nicht zuordnen, ob das erhöhte kardiovaskuläre Risiko tatsächlich auf die Insulinresistenz oder auf die erhöhten Insulinspiegel oder aber auf andere mit der Insulinresistenz oder

der Hyperinsulinämie assoziierte Faktoren zurückgeht. Seit den Jahren 1992/1993 gibt es die europäische Gruppe zum Studium der Insulinresistenz „EGIR". EGIR steht für *European Group for the Study of Insulin Resistance*. Es handelt sich um eine Gruppe von Wissenschaftlern mit unterschiedlichem Forschungshintergrund, aus der Epidemiologie, der Endokrinologie, der Grundlagenforschung und dem öffentlichen Gesundheitswesen. Die erste gemeinsame Aktivität bestand Mitte der 90er Jahre in der Erstellung eines Datenpools zur Insulinresistenz: Auf Vorschlag von Ele Ferrannini, Pisa, brachten europaweit 21 Forschungsinstitute ihre Meßergebnisse zusammen, die mit Hilfe der euglykämischen hyperinsulinämischen Clamp-Technik, dem Goldstandard der Insulinresistenz-Messung, erhoben worden waren.

Es entstand der größte Clamp-Datenpool der Welt mit Insulinresistenz-Werten von nicht-diabetischen normotensiven Probanden unterschiedlichen Alters und Körpergewichts.

Aus diesem Datenpool sind inzwischen zwölf Publikationen hervor gegangen. Diese Publikationen untersuchten die Korrelationen zwischen Insulinempfindlichkeit und verschiedenen anderen Faktoren, darunter Alter, Lipolyse, arteriellem Blutdruck, Adipositas, Thermogenese und Diabetes-Familienanamnese. Auch wurde der Effekt der Insulinresistenz auf die Lipidspiegel sowie der Zusammenhang zwischen peripherer Insulinwirkung und hepatischer Glukoseproduktion analysiert (Liste der Publikationen siehe Tab. 01).

Tab. 1: Liste der Publikationen der EGIR-Gruppe

- Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H, Laakso M, Paolisso G, Smith U on behalf of EGIR (1996) Insulin action and age. *Diabetes* 45:947-953
- Ferrannini E, Camastra S, Coppack SW, Fliser D, Golay A, Mitrakou A on behalf of EGIR (1997) Insulin action and non-esterified fatty acids. *Proceedings of The Nutrition Society* 56:753-761
- Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Jrvinen H on behalf of EGIR (1997) Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure. Role of age and obesity. *Hypertension* 30:1144-1149
- Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G on behalf of EGIR (1997) Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *Journal of Clinical Investigation* 100:1166-1173
- Iozzo P, Beck-Nielsen H, Laakso M, Smith U, Yki-Jarvinen H, Ferrannini E on behalf of EGIR (1999) Independent influence of age on basal insulin secretion in nondiabetic humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84:863-868
- Camastra S, Bonora E, Del Prato S, Rett K, Weck M, Ferrannini E on behalf of EGIR (1999) Effect of obesity and insulin resistance on resting and glucose-induced thermogenesis in man. *International Journal of Obesity* 23:1307-1313
- Balkau B, Charles MA (1999) Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabetic Medicine* 16:442-443
- Beck-Nielsen H on behalf of EGIR (1999) General characteristics of the insulin resistance syndrome. *Drugs* 58[Suppl 1]:7-10
- Del Prato S, Maran A, Beck-Nielsen H on behalf of EGIR (1999) The plurimetabolic syndrome in the European population: the experience of the European Group for the Study of Insulin Resistance. In: Crepaldi G, Tiengo A, Del Prato S (eds) Insulin resistance, metabolic diseases and diabetic complications. Elsevier Science, pp 25-30.
- Baldeweg SE, Golay A, Natali A, Balkau B, Del Prato S, Coppack SW on behalf of EGIR (2000) Insulin resistance, lipid and fatty acid concentration in 867 healthy Europeans. *European Journal of Clinical Investigation* 30:45-52
- Natali A, Toschi E, Camastra S, Gastaldelli A, Groop L, Ferrannini E, on behalf of EGIR (2000) Determinants of post-absorptive endogenous glucose output in non-diabetic subjects. *Diabetologia* 43:1266-1272

- Vaag A, Lehtovirta M, Thye-Ronn P, Groop L (2001) Metabolic impact of a family history of type 2 diabetes. Results of a European multicentre study (EGIR). *Diabetic Medicine* 18:533-540
- Ferrannini E, Balkau B (2002) Insulin: in search of a syndrome. *Diabetic Medicine* 19: 724-729
- Balkau B et al (2002) Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metabolism (Paris)* 20: 364-376

Als Antwort auf die im Jahr 1998 vom „Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes" der WHO veröffentlichte Definition des Metabolischen Syndroms erarbeitete die EGIR-Gruppe zudem eine eigene „mehr praktische" Definition des „Insulinresistenz-Syndroms".

Diese basierte auf einer nicht-diabetischen Population und erforderte nicht wie die WHO Definition eine Messung der Insulinresistenz unter euglykämischen hyperinsulinämischen Bedingungen, sondern es wurde die Hyperinsulinämie als Marker der Insulinresistenz gewählt (siehe Tab. 2).

Tab. 2: Das Insulin Resistenz Syndrom nach EGIR-Kriterien (nicht diabetische Bevölkerung)

Voraussetzung: Hyperinsulinämie und mindestens zwei weitere Kriterien

- Hyperinsulinämie:
  Nüchtern-Insulinkonzentrationen in der oberen Quartile der nicht diabetischen alters- und geschlechtsadaptierten Bevölkerung
- Hyperglykämie:
  Nüchternplasmaglukose ≥ 6,1 mmol/l (110 mg/dl)
- Hypertonie: Blutdruck ≥ 140/90 mmHg

- Dyslipidämie:
  Plasma-Triglyzeride > 2,0 mmol(l (180 mg/dl) und/oder
  HDL-Cholesterin < 1,0 mmol/l (40 mg/dl)
- Zentrale Adipositas:
  Bauchumfang ≥ 94 cm bei Männern bzw. ≥ 80 cm bei Frauen

In einem zweiten Daten-Pooling-Projekt analysierten verschiedene Gruppenmitglieder in ihren Probanden-Kohorten die Prävalenz des Insulinresistenz-Syndroms einmal anhand der WHO- und zum anderen anhand der EGIR-Definiton. Die weite Variation der Prävalenz des Syndroms selbst, aber auch seiner einzelnen Komponenten in den verschiedenen Zentren in Europa überraschte: Das Syndrom wurde in einer 40- bis 55jährigen nicht diabetischen Bevölkerung mit einer Häufigkeit zwischen 5 und 36% nach WHO- und zwischen 1 und 22% nach EGIR-Kriterien identifiziert [5].

Eines der zentralen Projekte dieser Gruppe ist die EU-geförderte prospektive RISC-Studie (*Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Disease Risk,* QLRT-CT-2001-01252) [6].

Es ist die weltweit einzige Studie, in der die Einflüsse von Genen, Umwelt, Lebensstil und Atheroskleroseentstehung in einer gesunden Population auf die Insulinsensitivität untersucht wird. Neben der Intima-Media-Dickenmessung an den Carotiden (Maß für die „Atheroskleroselast") und der Clamp-Untersuchung wurden zahlreiche weitere Untersuchungen und Messungen vorgenommen.

Dazu zählen:

1. körperliche Untersuchung mit Blutdruck, EKG, Größe, Gewicht, Bioimpedanzmessung des Körperfettes,
2. Bestimmung des Knöchel-Arm-Index (Ankle-Brachial-Index, ABI) per Doppler als Hinweis auf eine PAVK,
3. Lipidbestimmungen aus dem Nüchternblut,
4. Oraler Glukose-Toleranz-Test (OGTT),
5. DNA-Extraktion aus der Blutprobe,
6. Quantitative Bestimmung der körperlichen Aktivität mittels eines Actigraphen, der am Gürtel getragen wird und Bewegungen über den Tagesverlauf aufzeichnet,
7. Fragebogen über den Lebensstil (Fragen u.a. nach eigenen und familiären Gewohnheiten, Rauchen. Alkohol, PAVK und Angina).
8. Bestimmung der hepatischen Glukoseproduktion per Tracer-Methode bei 406 der Teilnehmer.

Die Studienteilnehmer werden in jährlichen Intervallen telefonisch kontaktiert, nach drei und nach zehn Jahren sind umfassende Follow-up-Untersuchungen geplant.

Primäres Ziel der Studie ist, den Zusammenhang zwischen Insulinresistenz (gemessen per euglykämischer hyperinsulinämischer Clamp-Technik) und frühen arteriosklerotischen Veränderungen (gemessen anhand der Intima-Media-Dicke, IMD, in den Karotiden) in einer gesunden Population im Alter zwischen 30 und 60 Jahren über einen mehrjährigen Zeitraum zu prüfen. Die Rekrutierung von 1504 Teilnehmern in 14 europäischen Ländern war im Sommer 2004 abgeschlossen. Die Verlaufsuntersuchungen nach 3 Jahren sind im July 2007 beendet

worden, die 10-Jahres-Verlaufskontrolle ist für 2012-2013 vorgesehen (Tabellen 3,4).

Bei diesem sehr gesunden Kollektiv konnte mittels der Clamp-Techinik erstmals nachgewiesen werden, dass eine verminderte Glucoseaufnahme bei gleich bleibender Insulindosis („Steady state-Insulin") relative häufig vorkommt, ohne dass die klassischen Marker der Insulinresistenz wie weite Taille, niedriges HDL, hohe Insulinspiegel nach oraler Zuckerbelastung (OGTT) und hohes LDL-Cholesterin oder höhere Blutdruckwerte gleichzeitig vorhanden sind (Abb.1,2 [7]).

Tab. 3: Einschlußkriterien für die RISC-Studienpopulation

Alter: 30 bis 60 Jahre
guter Allgemeinzustand
keine Anzeichen einer kardiovaskulären Erkrankung,
Blutdruck unter 140/90 mmHg,
Gesamtcholesterin unter 300 mg/dl (7,8 mmol/l),
Triglyzeride unter 400 mg/dl (4,6 mmol/l),
Plasma-Glukose nüchtern unter 126 mg/dl (7 mmol/l) und 2h postprandial unter 200 mg/dl (11,1 mmol/l) sowie
keine Behandlung gegen Diabetes, Hypertonie oder Dyslipidämie.

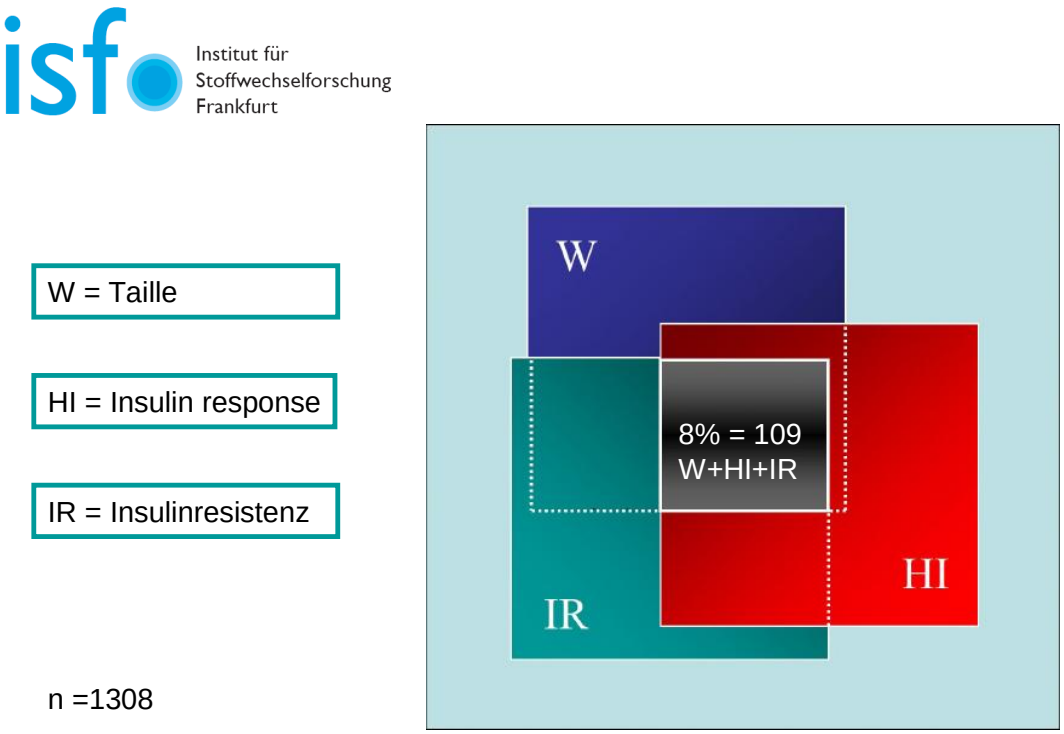
Tab.4: Demographische Daten der EU-RISC-Studienpoulation [7]

	Männer	**Frauen**	**p**
n	584	724	
Alter (Jahre)	43±9	44±8	0,001
Postmenopausale Frauen (%)		22	
Familiäre Bel. mit Diabetes (%)	26	28	ns
Nie geraucht(%)	46	48	ns
Patholog.Glucosetoleranz (%)#	11,9	11,5	Ns
Alcohol intake (g/week)§	89 [120]	42[54]	<0.0001
BMI (kg/m²)	26.0 [4, 4]	24.0 [5.3]	<0.0001
Fett Masse (%)	22±7	32±8	<0.0001
Taillenumfang (cm)	93 [14]	79[16]	<0.0001
Hüftumfang (cm)	101 [11]	98 [12]	<0.0001
Taille/Hüft (cm/cm)	0.902 [0.081]	0.802 [0.098]	<0.0001
Puls (/ min)	66±10	70±10	<0.0001
Systolischer Blutdruck (mmHg)	122±11	113±12	<0.0001
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	76±8	73±8	<0.0001
Mittlerer Blutdruck (mmHg)	92±8	86±9	<0.0001

* Mittelwert±SD (=Standardabweichung) oder Median [interquartile range]. ° Mann-Whitney U test oder x² test.

IGT + IFG. § Daten für Teilnehmer mit Alkoholkonsum > 0.

Abb. 1 Nur bei weniger als 10% der untersuchten Teilnehmern der EU-RISK-Studie findet man die klassische Trias der Insulinresistenz: weite Taille, Hyperinsulinämie im Zucker-belastungstest und eine unter Steady-State-Bedingungen nach-weisbare verminderte Insulinempfindsamkeit [7]



Marker der Insulinresistenz: Taille ? Hyperinsulinämie?

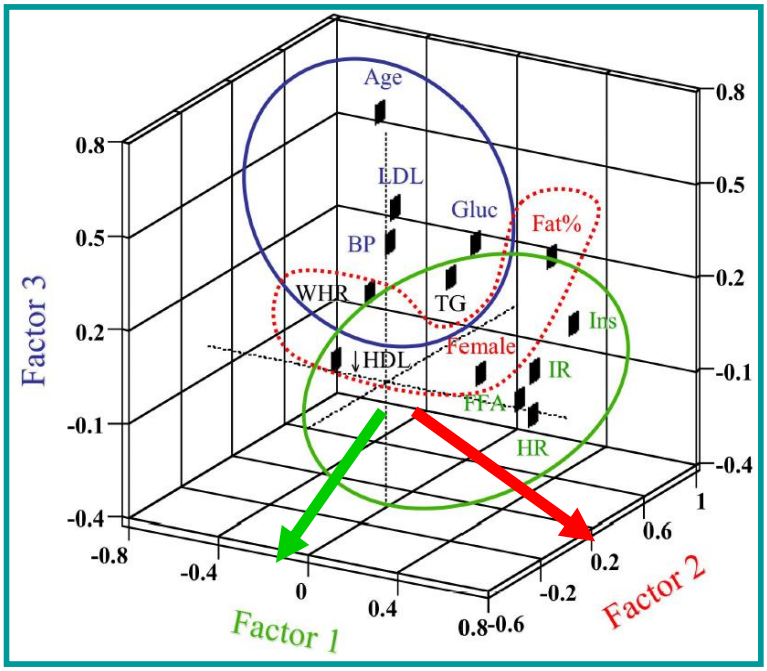
Abb.2 Auch durch Clusterbildung lässt sich keine typische Konstellation finden, die den Phänotyp des Insulinresistenten beschreiben könnte [7]

isfo Institut für Stoffwechselforschung Frankfurt

Factor 1:
IR → HI,HR,TG,FFA,HDL↓

Factor 2:
Female → fat mass↑, WHR↓, HDL ↑

Factor 3:
Age → BP, LDL, TG, mean Glucose



Gibt es einen „versteckten“ RF, der den klinischen Phänotyp erfasst?

Die auch bei normalgewichtigen nachweisbare Insulinresistenz wird aber zu einem entscheidenden kardiovaskulären Risikofaktor, wenn das Gewicht ansteigt und damit die Nüchtern-Insulinkonzentrationen [8]. Die Insulinanstiege nach OGTT spielen zusammen mit dem HDL-Cholesterin, Fettmasse und BMI auch eine entscheidende Role für die hepatische Insulinresistenz [9]. Beim Übergang von der normalen Glucosetoleranz zu pathologischen Zuckerverwertung ist eine intrinsische Störung der Beta-

Zellsekretion der entscheidende Mechanismus und nicht – wie bisher vermutet – ein inadäquate Kompensation der meist vorhandenen Insulinresistenz [10]. Bein familiärer Belastung mit Diabetes mellitus 2 sind sowohl die beta-Zellsensitivität auf Glucose als auch die dynamische beta-Zell-Antwort auf die vorhandene Insulinresistenz unabhängig vom Vererbungsgrad pathologisch gestört [11].

Entgegen der Ausgangshypothese konnte keine lineare Korrelation zwischen dem Grad der Insulinresistenz und der IMD in den Basisuntersuchungen nachgewiesen werden. Die zunehmende Verdickung der Intima-Media spiegelt weniger frühe arteriosklerotische Prozesse als vielmehr den Alterungsgrad der Gefäße wider [12]. Der Datenpool der RISC-Studie ermöglichte erstmals die Standardisierung der IMD, mit der Konsequenz, daß die Normwerte nach unten korrigiert und altersadaptiert werden konnten. Zum anderen fand sich in einer Multivariat-Analyse eine positive Korrelation zwischen der IMD der Karotiden und verschiedenen klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Alter, männliches Geschlecht, Adipositas und Körperfettverteilung (Bauchumfang), den LDL-Cholesterinspiegeln und dem systolischen Blutdruck. Der Anstieg der IMD mit dem Alter scheint in allen untersuchten Abschnitten der Karotiden relativ gering zu sein, er beträgt zwischen 0,004 und 0,007 mm pro Jahr. Anhand des umfangreichen Datenpools der RISC-Population konnte die Intima-Media-Dicke erstmals standardisiert werden. Die bislang verwendeten Werte (bis 0,8 mm galt als normal, ab 1,0 mm wurde ein pathologischer Wert angenommen, [13]) wurden nun alters adaptiert und nach unten korrigiert: Bei einem 40-Jährigen gilt aufgrund dieser Standardisierung nun nur noch eine IMD von 0,6 mm als normal, Werte darüber bereits als

pathologisch Schließlich ergeben sich aus den Daten auch noch Hinweise darauf, daß sich – dosisabhängig – mit körperlicher Aktivität der frühzeitigen Alterung der Gefäße entgegen wirken lässt [12, 14].

Die Insulinresistenz spielt in der Pathophysiologie verschiedener metabolischer und kardiovaskulärer Risikofaktoren/ Erkrankungen wahrscheinlich eine wichtige, allerdings bis heute wissenschaftlich nicht vollständig geklärte Rolle. Die EGIR-Gruppe hat mit ihren Forschungsbemühungen in den vergangenen 14 Jahren ganz erheblich zu einem umfassenderen Ver-ständnis der Insulinresistenz beigetragen.

Insulinresistenz ist aufwendig zu messen. Der europaweit erhobene EGIR-Datenpool von Insulinresistenz-Werten, die mit dem Goldstandard der euglykämischen hyperinsulinämischen Clamp-Technik gemessen wurden, stellt einen Datenschatz dar, der noch zahlreiche weitere Auswertungen ermöglicht. Es handelt sich um die weltweit größte Kohorte, für die derart exakte Insulinresistenz-Daten vorliegen.

Die Erkenntnisse zur Insulinresistenz aus der RISC-Studie geben außerdem erste Hinweise, welche Präventions- und Behandlungsstrategien für diese Patienten sinnvoll sein könnten. Die Messungen der körperlichen Aktivität mit der State-of-the-art-Methode, dem Actigraphen, machen z.B. deutlich, dass körperliche Bewegung eine Erfolg versprechende Strategie gegen eine vorzeitige Gefäßalterung darstellen könnte. Interessant ist dabei vor allem der festgestellte dosisabhängige Zusammenhang [15, 16].

Danksagung: Die Studie wurde von der EU gefördert (QLRT-CT-2001-01252). Das Institut für Stoffwechselforschung – Frankfurt (**isf**•) dankt insbesondere der Firma GlaxoSmithKline, insbesondere Frau Dr. Daniela Seidel und Herrn Dr. Tjiark Reblin sowie AastraZeneca für die Unterstützung und Begleitung während des gesamten Verlaufes dieser Studie.

Literaturverzeichnis

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37:1595-1607.

2. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. N Engl J Med 1989; 320(11):702-706.

3. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. Diabetologia 1991; 34(6):416-422.

4. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). Diabetes 1992; 41(6):715-722.

5. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome 168. Diabetes Metab 2002; 28(5):364-376.

6. Hills SA, Balkau B, Coppack SW et al. The EGIR-RISC Study (The European group for the study of insulin resistance: relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease risk): I. Methology and Objectives. Diabetologia 2004; 47:566-570.

7. Ferrannini E, Balkau B, Coppack SW et al. Insulin resistance, insulin response, and obesity as indicators of metabolic risk. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(8):2885-2892.

8. Pataky Z, Makoundou V, Nilsson P et al. Metabolic normality in overweight and obese subjects. Which parameters?

Which risks?
7. Int J Obes (Lond) 2011.

9. Vangipurapu J, Stancakova A, Kuulasmaa T et al. A novel surrogate index for hepatic insulin resistance
2. Diabetologia 2011; 54(3):540-543.

10. Mari A, Tura A, Natali A et al. Impaired beta cell glucose sensitivity rather than inadequate compensation for insulin resistance is the dominant defect in glucose intolerance
31. Diabetologia 2010; 53(4):749-756.

11. Natali A, Muscelli E, Mari A et al. Insulin sensitivity and beta-cell function in the offspring of type 2 diabetic patients: impact of line of inheritance
20. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(10):4703-4711.

12. Kozakova M, Palombo C, Mhamdi L et al. Habitual physical activity and vascular aging in a young to middle-age population at low cardiovascular risk. Stroke 2007; 38(9):2549-2555.

13. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006
27. Cerebrovasc Dis 2007; 23(1):75-80.

14. Kozakova M, Palombo C, Paterni M et al. Body Composition and Common Carotid Artery Remodeling in a Healthy Population. J Clin Endocrinol Metab 2008.

15. Balkau B, Mhamdi L, Oppert JM et al. Physical activity and insulin sensitivity: the RISC study
23. Diabetes 2008; 57(10):2613-2618.

16. Ferrannini E, Natali A, Muscelli E et al. Natural history and physiological determinants of changes in glucose tolerance in a non-diabetic population: the RISC Study
6. Diabetologia 2011.

Geburtsgewichtsperzentilwerte für Mädchen und Knaben unter Berücksichtigung von Körperhöhe und Körpergewicht der Mütter (12 Müttergruppen)

M. Voigt[1], D. Olbertz[2], N. Rochow[1], V. Hesse[1], E. Schleussner[3], KTM. Schneider[4]

1 Deutsches Zentrum für Wachstum, Entwicklung und Gesundheitsförderung im Kindes- und Jugendalter, Berlin

2 Abteilung Neonatologie, Klinikum Südstadt, Rostock

3 Abteilung Geburtshilfe der Frauenklinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena

4 Abteilung Perinatalmedizin der Frauenklik der Technischen Universität München

Die Körpermaße der Mutter nehmen maßgeblichen Einfluss auf den somatischen Entwicklungsstand des Neugeborenen. Eine Reifeklassifikation unter ausschließlichem Bezug der neonatalen Körpermaße auf das Gestationsalter führt deshalb zu falschen Ergebnissen, wenn solche bedeutsamen Einflussgrößen unberücksichtigt bleiben.

Bei 40 Schwangerschaftswochen ist beispielsweise im Geburtsgewicht eine Differenz von 828 g zwischen Neugeborenen von relativ kleinen und leichten ≥148 cm, ≥ 45 kg) zu relativ großen und schweren (≥ 186 cm, ≥ 95 kg) Müttern vorhanden (1). Um die unterschiedliche Konstitution der Mutter (Körperhöhe und Körpergewicht) einigermaßen ausgleichen zu können, haben Voigt at al. (2) Korrekturwerte für das Geburtsgewicht von 31 – 43 Schwangerschaftswochen berechnet.

Dabei bekommt ein Neugeborenes mit 36 Schwangerschaftswochen von einer Mutter mit einer Körperhöhe ≥ 157 cm und einem Körpergewicht ≥ 49 kg einen Zuschlag von 220 g zum Geburtsgewicht. Erst danach erfolgt die Klassifikation nach Schwangerschaftsdauer und Geburtsgewicht anhand der Perzentilwerte, die aus der Gesamtpopulation berechnet wurden. Zwar werden hier gestationsaltersbezogene Korrekturwerte verwendet, aber der unterschiedliche Verlauf (Anstieg) beispielsweise der 10. und 90. Perzentilkurven wird nicht entsprechend berücksichtigt.

Aus diesem Grunde haben wir uns entschlossen, für Neugeborene von 12 Müttergruppen, differenziert nach 3 Körperhöhengruppen und jeweils 4 Körpergewichtsgruppen, eigene Perzentilwerte für das Geburtsgewicht zu berechnen.

Patientengut und statistische Auswertung

Das Datenmaterial entstammt der deutschen Perinatalerhe bung der Jahre 1995 – 2000 mit 2,3 Millionen Einlingsgeburten.

Die statistischen Auswertungen des Datenmaterials erfolgten im Rechenzentrum der Universität Rostock mit dem SPSS-Programmpaket. Die Glättungen der Perzentilwerte erfolgten mithilfe der polynomialen Regression.

Abb. 1 zeigt die durchschnittlichen Geburtsgewichte in Abhängigkeit vom Körpergewicht der Mutter zu Beginn der Schwangerschaft bei 3 Körperhöhengruppen. Nach dem Kurvenverlauf der Geburtsgewichte wurden die Grenzen für die einzelnen Körpergewichtsgruppen bei den 3 Körperhöhengruppen der Mütter festgelegt (senkrechte Striche).

In **Abb.2** sind die durchschnittlichen Geburtgewichte für die Neugeborenen dieser 12 Müttergruppen dargestellt. Es ergibt sich

eine Geburtsgewichtsdifferenz bei den Neugeborenen zwischen den beiden extremen Müttergruppen von 551 g (3704 g – 3153 g).

Die **Tab. 1 und Tab. 2** zeigen die Ergebnisse der somatischen Klassifikation der Neugeborenen (getrennt für Mädchen und Knaben) für die 12 Müttergruppen bei Verwendung der 10. und 90. Perzentilwerte. Diese Werte wurden aus der Gesamtpopulation der Mädchen bzw. der Knaben berechnet.

Neugeborene von relativ kleinen und leichten Müttern werden gehäuft als hypotrophe Kinder (Prozentsatz rundes Kästchen) und Neugeborenen von relativ großen und schweren Müttern als hypertrophe Kinder (Prozentsatz eckiges Kästchen) eingestuft.

Die **Tab. 3/1** bis **Tab. 3/6** stellen die auf die 12 Müttergruppen bezogenen Geburtsgewichtsperzentilwerte für die Mädchen und die **Tab. 4/1** bis **Tab. 4/6** die entprechenden Perzentilwerte für die Knaben dar. Die Werte wurden mithilfe der polynomialen Regression geglättet. Die geglätteten Werte zeigten nicht immer einen harmornischen Verlauf, was sicher auch auf die Differenzierung nach 12 Müttergruppen (Anzahl der Neugeborenen oft in den unteren Schwangerschaftswochen zu gering) zurückzuführen ist. Auch die nicht immer korrekt erfassten Angaben für das Körpergewicht und für die Körperhöhe unter Praxisbedingungen sind dabei zu berücksichtigen.

Auf den **Abb. 3** und **Abb. 4** sind die Differenzen in der 10. und 90. Perzentile bei den Mädchen und Knaben bei 36 und 40 Schwangerschaftswochen zwischen Neugeborenen von relativ kleinen und leichten und relativ großen und schweren Müttern

dargestellt. Man erkennt erhebliche Unterschiede in den 10. und 90. Geburtsgewichtsperzentilwerten.

Neugeborene können mit diesen differenzierten Werten adäquater hinsichtlich konstitutioneller Merkmale ihrer Mütter klassifiziert werden.

Da die Handhabung dieser umfangreichen Tabellen in der Praxis nur schwer möglich ist, wird z.Z. ein Computerprogramm von unserer Arbeitsgruppe entwickelt, mit dem die Neugeborenen entsprechend ihrer Müttergruppe klassifiziert werden. Um die Abweichungen durch Körperhöhe und Körpergewicht der Mutter sichtbar zu machen, ist auch eine Klassifikation nach den Perzentilwerten der Gesamtpopulation, also ohne Berücksichtigung von Körperhöhe und Körpergewicht der Mutter, vorgesehen.

Literatur

1. Voigt M, Rochow N, Hesse V, Olbertz D, Schneider KTM, Jorch G: Kurzmitteilung zu den Perzentilwerten für die Körpermaße der Neugeborenen. Short Communication about Percentile Values of Body Measure of Newborn Babies. Z Geburtsh Neonatol 2010; 214: 24 – 29

2. Voigt M, Fusch Ch, Schneider KTM, Hesse V: Zur Berücksichtigung von Körperhöhe und Körpergewicht der Mutter bei der Klassifikation der Neugeborenen nach Schwangerschaftsdauer und Gewicht. Hrsg.: Siegfried Zabransky, Jonas Verlag 2003: 128 – 140

Korrespondenz

Deutsches Zentrum für Wachstum, Entwicklung und Gesundheitsförderung im Kindes- und Jugendalter, Berlin

Arbeitsgruppe Rostock/Sievershagen

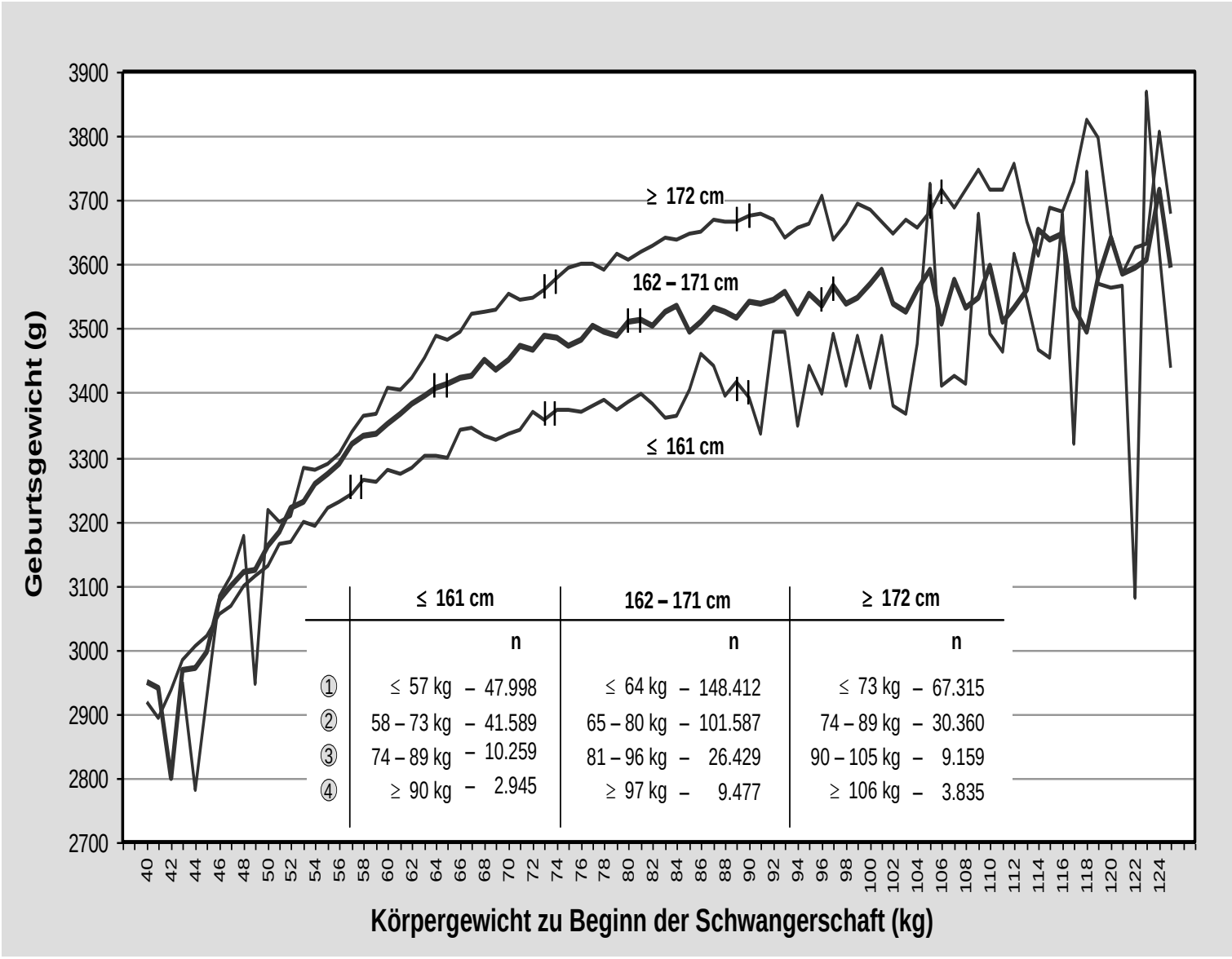
PD Dr. Dr. rer. med. habil. M. Voigt, Kükensteg 13, 18069 Sievershagen, Mail: voim13@t-online.de

Neugeborene Mädchen	Körperhöhe ≤ 161 cm				Körperhöhe 162 – 171 cm				Körperhöhe ≥ 172 cm					
	≤ 57 kg	58 – 73 kg	74 – 89 kg	≥ 90 kg	≤ 64 kg	65 – 80 kg	81 – 96 kg	≥ 97 kg	≤ 73 kg	74 – 89 kg	90 – 105 kg	≥ 106 kg	112.187	97.062
hypertrophe Übertragene	0,2	0,1	0,2	0,5	0,1	0,3	0,5	0,7	0,3	0,5	0,7	1,0	18,8	12,4
hypertrophe Termingeborene	2,7	6,1	10,6	15,5	5,4	10,3	15,2	19,7	10,4	17,8	22,7	25,7		
hypertrophe Frühgeborene	0,4	0,6	1,1	1,7	0,5	0,7	1,0	1,5	0,6	0,8	1,0	1,8		
Σ hypertrophe (LGA)	**3,3**	**6,8**	**11,9**	**17,7**	**6,0**	**11,3**	**16,7**	**21,9**	**11,3**	**19,1**	**24,4**	**28,5**		
eutrophe Übertragene	1,2	1,7	2,2	2,3	1,4	1,9	2,2	2,4	1,6	1,8	2,1	2,2		
eutrophe Termingeborene	70,1	73,4	70,6	65,8	75,4	74,4	69,5	64,2	75,6	70,5	65,2	60,8		
eutrophe Frühgeborene	6,6	5,7	5,7	6,1	5,4	4,5	4,7	4,9	4,4	3,7	3,7	4,1		
Σ eutrophe (AGA)	**77,9**	**80,8**	**78,5**	**74,2**	**82,2**	**80,8**	**76,4**	**71,5**	**81,6**	**76,0**	**71,0**	**67,1**		
hypotrophe Übertragene	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1		
hypotrophe Termingeborene	17,5	11,4	8,6	7,2	10,9	7,2	6,1	5,6	6,6	4,4	4,1	3,8		
hypotrophe Frühgeborene	1,0	0,8	0,8	0,7	0,7	0,5	0,6	0,8	0,4	0,4	0,4	0,5		
Σ hypotrophe (SGA)		**12,4**	**9,6**	**8,1**	**11,8**	**7,9**	**6,9**	**6,6**	**7,1**	**4,9**	**4,6**	**4,4**		
gesamt					329.809	221.839	54.746	18.507	143.993	62.731	18.002	7.142		

Tab. 1: Klassifikation der Neugeborenen (Mädchen) nach Schwangerschaftsdauer und Geburtsgewich unter Berücksichtigung von Körperhöhe (3 Gruppen) und Körpergewicht (4 Gruppen) der Mutter)

Neugeborene Knaben	Körperhöhe ≤ 161 cm				Körperhöhe 162 – 171 cm				Körperhöhe ≥ 172 cm				
	≤ 57 kg	58 – 73 kg	74 – 89 kg	≥ 90 kg	≤ 64 kg	65 – 80 kg	81 – 96 kg	≥ 97 kg	≤ 73 kg	74 – 89 kg	90 – 105 kg	≥ 106 kg	
hypertrophe Übertragene	0,1	0,1	0,3	0,5	0,1	0,2	0,4	0,6	0,3	0,6	0,7	1,0	7.693
hypertrophe Termingeborene	2,6	5,8	10,0	14,3	5,2	10,0	14,5	18,3	10,3	17,4	22,2	24,8	19.267
hypertrophe Frühgeborene	0,5	0,7	1,3	2,0	0,6	0,8	1,1	1,8	0,7	1,0	1,2	1,9	67.177
Σ hypertrophe (LGA)	**3,2**	**6,6**	**11,6**	**16,8**	**5,9**	**11,0**	**16,0**	**20,7**	**11,3**	**19,0**	**24,1**	**27,7**	152.364
eutrophe Übertragene	1,2	1,8	2,1	2,4	1,5	1,9	2,3	2,5	1,6	2,0	2,4	2,2	19.649
eutrophe Termingeborene	69,1	72,3	69,4	64,8	74,4	73,6	69,1	64,6	74,7	69,6	64,7	61,0	57.977
eutrophe Frühgeborene	7,6	6,4	6,4	6,8	6,3	5,3	5,3	5,4	5,2	4,3	4,1	4,3	236.691
Σ eutrophe (AGA)	**77,9**	**80,5**	**77,9**	**74,0**	**82,2**	**80,8**	**76,7**	**72,5**	**81,5**	**75,9**	**71,2**	**67,5**	348.432
hypotrophe Übertragene	0,3	0,3	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	6.407
hypotrophe Termingeborene	17,5	11,7	9,4	7,9	10,9	7,4	6,5	5,8	6,6	4,6	4,0	3,9	24.226
hypotrophe Frühgeborene	1,1	0,9	0,9	1,0	0,8	0,6	0,6	0,9	0,5	0,4	0,5	0,8	103.230
Σ hypotrophe (SGA)	**18,9**	**12,9**	**10,5**	**9,2**	**11,9**	**8,2**	**7,3**	**6,8**	**7,2**	**5,1**	**4,7**	**4,8**	117.640
gesamt													

Tab. 2: Klassifikation der Neugeborenen (Knaben) nach Schwangerschaftsdauer und Geburtsgewicht unter Berücksichtigung von Körperhöhe (3 Gruppen) und Körpergewicht (4 Gruppen) der Mutter



	≤ 161 cm	n	162 – 171 cm	n	≥ 172 cm	n
①	≤ 57 kg	47.998	≤ 64 kg	148.412	≤ 73 kg	67.315
②	58 – 73 kg	41.589	65 – 80 kg	101.587	74 – 89 kg	30.360
③	74 – 89 kg	10.259	81 – 96 kg	26.429	90 – 105 kg	9.159
④	≥ 90 kg	2.945	≥ 97 kg	9.477	≥ 106 kg	3.835

Abb1: Durchschnittliche Geburtsgewichte unter Berücksichtigung vom Körpergewicht der Mütter bei unterschiedlichen Körperhöhengruppen (3 Gruppen)

Abb. 2: Durchschnittliche Geburtsgewichte nach Körperhöhe und Körpergewicht der Mutter (12 Gruppen)

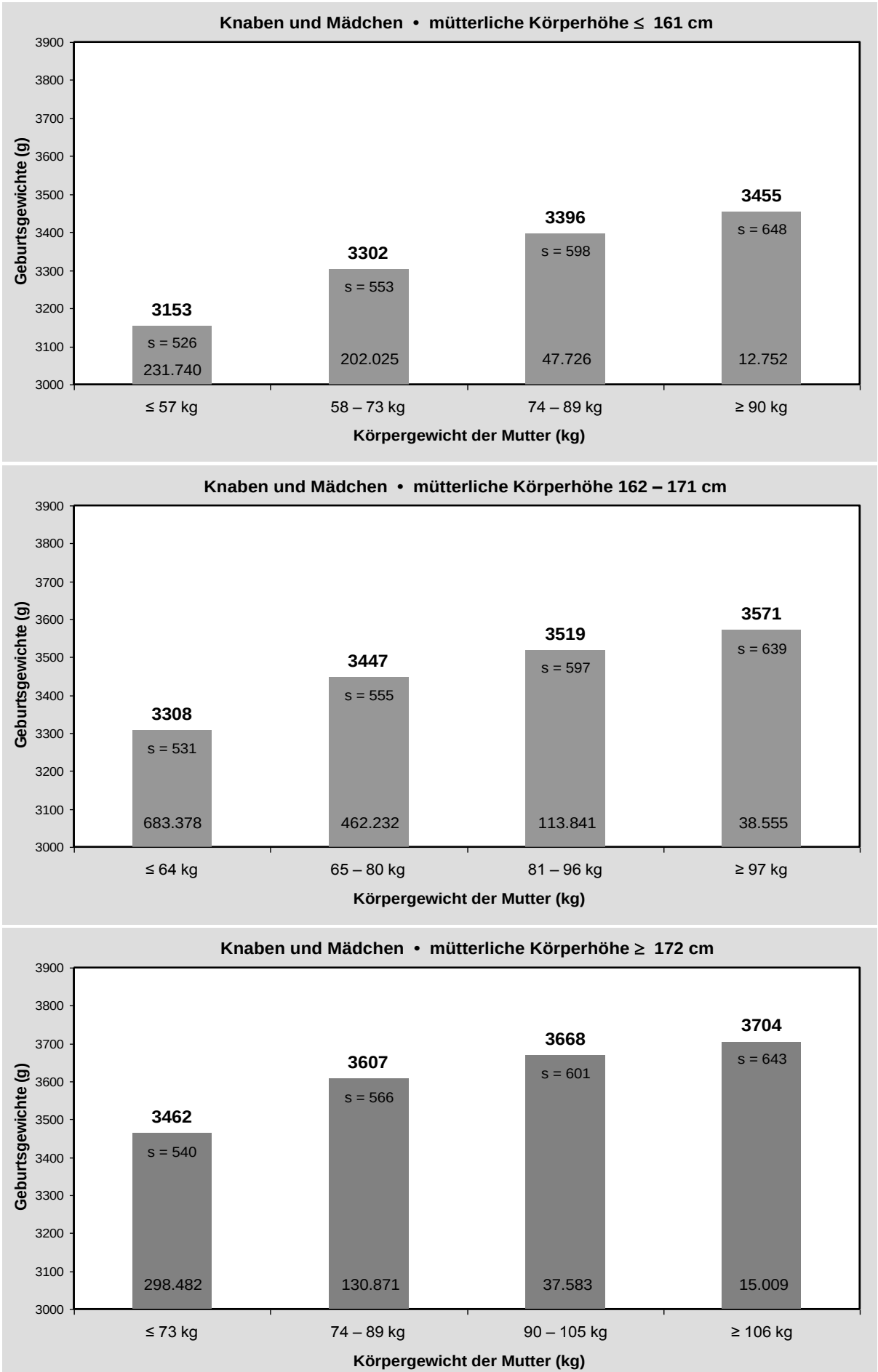
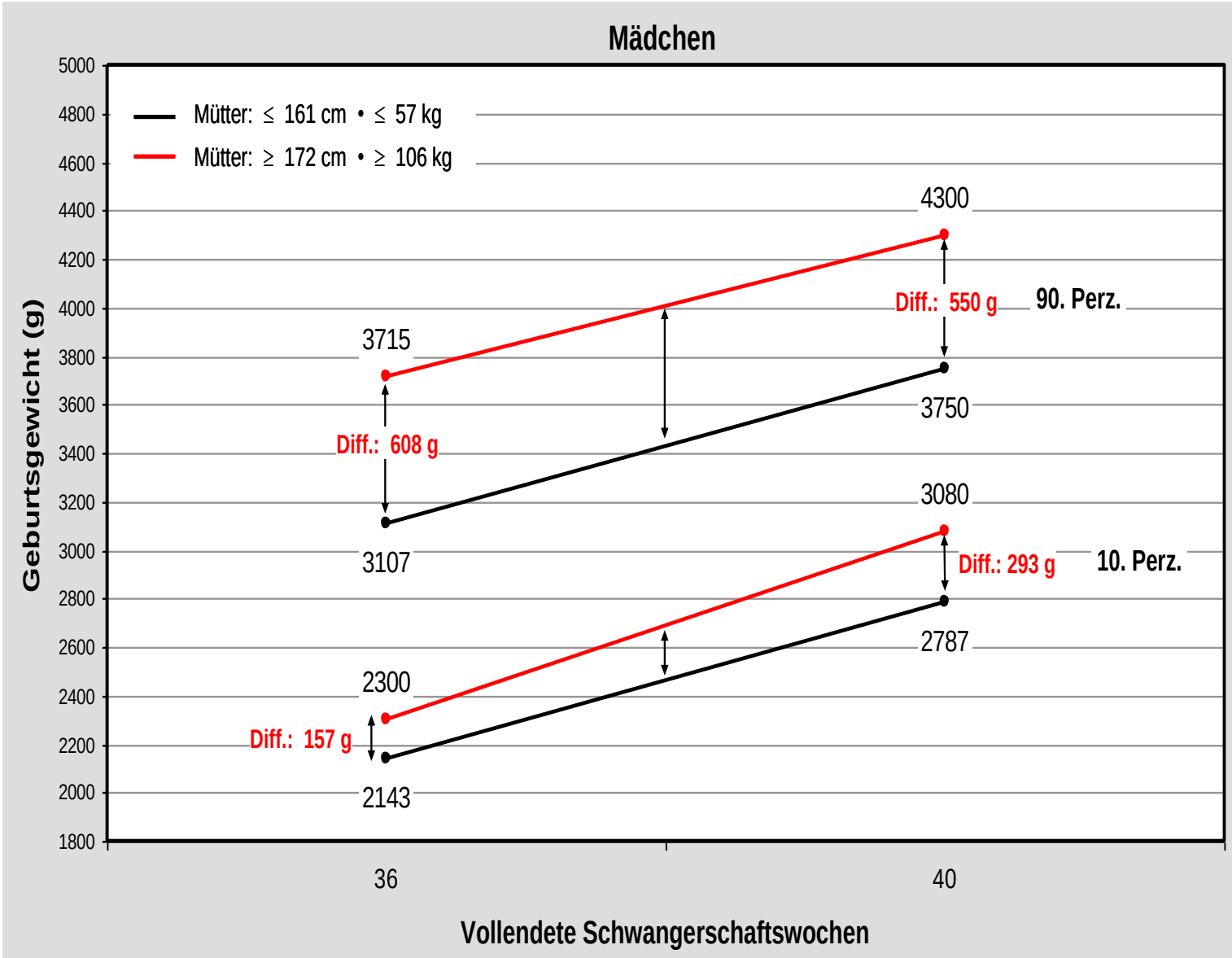


Abb. 3: Differenzen in den 10. und 90.Geburtsgewichtsperzentilkurven (Mädchen) bei 2 extremen Müttergruppen



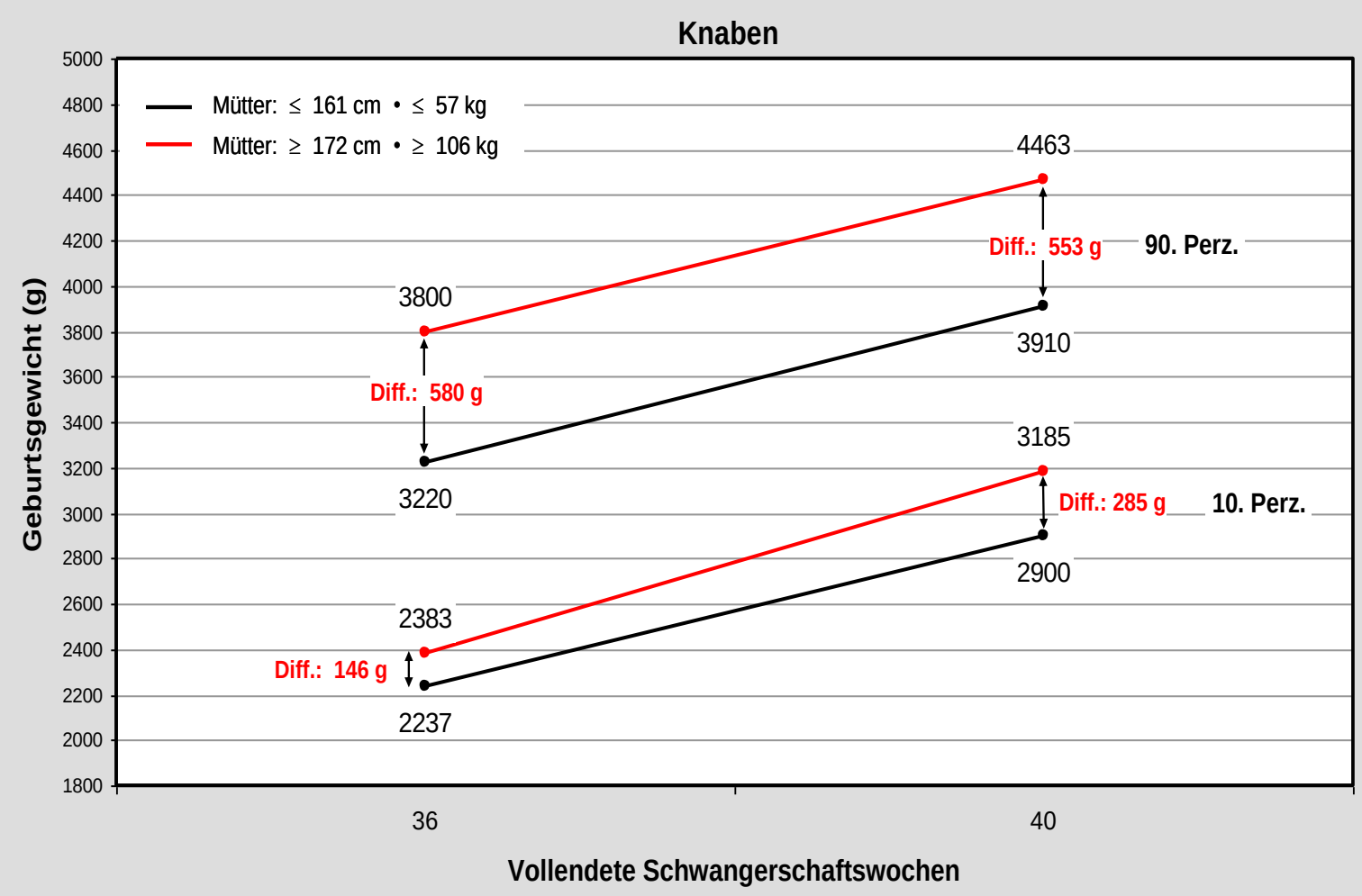


Abb. 4: Differenzen in den 10. und 90. Geburtsgewichtsperzentilkurven (Knaben) bei 2 extremen Müttergruppen

Tab. 3/1a **Perzentilwerte des Geburtsgewichtes** (g) je Tragzeit für **Mädchen**, Deutschland 1995 – 2000, geglättete Werte mithilfe der polynomialen Regression.

Mütter: ≤ 161 cm • ≤ 57kg

SSW	3. Perz.	10. Perz.	50. Perz.	90. Perz.	97. Perz.	n
23	430	470	560	654	770	48
24	448	507	647	773	890	79
25	470	550	737	912	1017	87
26	510	604	840	1050	1176	83
27	540	668	950	1213	1347	114
28	608	733	1090	1380	1521	149
29	700	838	1235	1563	1720	195
30	812	967	1390	1753	1934	231
31	928	1118	1560	1960	2157	269
32	1074	1287	1751	2182	2405	430
33	1235	1483	1958	2414	2677	581
34	1438	1700	2183	2653	2920	1005
35	1658	1928	2400	2890	3160	1852
36	1880	2143	2620	3107	3360	3787
37	2090	2340	2810	3293	3550	8310
38	2270	2506	2980	3460	3713	17298
39	2430	2658	3125	3613	3865	29826
40	2560	2787	3250	3750	4010	31326
41	2670	2890	3360	3870	4140	14672
42	2650	2900	3390	3940	4220	1690
43	2449	2718	3240	3900	4240	128
						112160

Tab. 3/1b Perzentilwerte des Geburtsgewichtes (g)
je Tragzeit für **Mädchen**, Deutschland 1995 – 2000,
geglättete Werte mithilfe der polynomialen Regression.

Mütter: ≤ 161 cm • 58-73 kg

SSW	3. Perz.	10. Perz.	50. Perz.	90. Perz.	97. Perz.	n
23	400	490	580	690	760	45
24	426	531	660	800	898	47
25	455	573	747	914	1040	59
26	495	623	850	1056	1200	80
27	540	680	963	1217	1357	93
28	600	758	1090	1383	1560	126
29	680	850	1224	1568	1763	142
30	793	960	1388	1770	1982	172
31	905	1110	1577	2000	2230	219
32	1036	1303	1792	2238	2494	326
33	1216	1500	2020	2493	2805	425
34	1440	1735	2260	2773	3100	780
35	1670	1970	2500	3040	3360	1443
36	1910	2200	2720	3260	3580	2861
37	2127	2420	2924	3450	3750	6044
38	2333	2600	3100	3623	3910	13402
39	2500	2760	3248	3773	4050	24838
40	2647	2890	3375	3900	4180	28482
41	2754	2990	3480	4010	4290	15393
42	2745	3020	3540	4060	4365	1917
43	2570	2874	3450	3980	4304	142
						97036

Tab. 3/2a Perzentilwerte des Geburtsgewichtes (g)
je Tragzeit für **Mädchen**, Deutschland 1995 – 2000
geglättete Werte mithilfe der polynomialen Regression.

Mütter: ≤ 161 cm ● 74 – 89 kg

SSW	3. Perz.	10. Perz.	50. Perz.	90. Perz.	97. Perz.	n
23	490	477	560	650	830	9
24	490	525	665	790	970	15
25	503	552	770	945	1125	18
26	520	600	858	1091	1270	21
27	557	660	960	1251	1448	32
28	610	743	1095	1420	1645	56
29	686	850	1245	1630	1867	51
30	810	1003	1403	1836	2087	55
31	943	1138	1600	2068	2340	64
32	1108	1310	1825	2310	2615	99
33	1293	1497	2065	2588	2940	107
34	1490	1740	2320	2905	3265	215
35	1710	1990	2588	3230	3580	342
36	1937	2234	2833	3484	3820	666
37	2168	2470	3035	3657	4005	1484
38	2368	2660	3200	3810	4140	3067
39	2540	2818	3343	3930	4240	5412
40	2680	2947	3470	4040	4350	6652
41	2790	3040	3580	4130	4420	4051
42	2830	3100	3610	4150	4488	573
43	2652	2940	3550	4029	4390	40
						23029

Tab. 3/2a **Perzentilwerte des Geburtsgewichtes** (g)
je Tragzeit für **Mädchen**, Deutschland 1995 – 2000
geglättete Werte mithilfe der polynomialen Regression

Mütter: ≤161 cm • ≥ 90 kg

SSW	3. Perz.	10. Perz.	50. Perz.	90. Perz.	97. Perz.	n
23	400	555	675	770	870	3
24	405	556	690	858	997	3
25	410	545	783	992	1200	8
26	450	600	870	1155	1440	8
27	527	680	955	1323	1667	7
28	603	792	1088	1504	1890	14
29	685	920	1257	1740	2120	13
30	800	1022	1450	1965	2370	17
31	924	1170	1655	2186	2633	13
32	1040	1310	1910	2452	2890	23
33	1214	1546	2150	2776	3177	26
34	1440	1793	2408	3080	3444	67
35	1690	2065	2660	3368	3727	105
36	1938	2335	2890	3600	3970	219
37	2180	2525	3090	3800	4170	477
38	2393	2700	3265	3940	4325	840
39	2574	2855	3410	4055	4450	1329
40	2718	2980	3523	4160	4571	1730
41	2820	3090	3600	4270	4699	1111
42	2891	3176	3650	4362	4726	167
43	2650	2982	3625	4272	4580	16
						6196

Tab. 3/3a **Perzentilwerte des Geburtsgewichtes** (g)
je Tragzeit für **Mädchen**, Deutschland 1995 – 2000
geglättete Werte mithilfe der polynomialen Regression

Mütter: 162 – 171 cm ● ≤ 64 kg

SSW	3. Perz.	10. Perz.	50. Perz.	90. Perz.	97. Perz.	n
23	440	480	580	680	770	108
24	465	520	670	798	900	142
25	478	560	764	927	1040	208
26	530	613	870	1066	1203	213
27	570	665	980	1223	1391	305
28	620	747	1104	1395	1575	352
29	694	850	1250	1580	1791	424
30	783	980	1410	1780	2014	517
31	914	1127	1591	1990	2248	638
32	1055	1297	1790	2220	2500	947
33	1250	1502	2010	2470	2763	1326
34	1470	1737	2250	2736	3023	2397
35	1704	1983	2480	2980	3260	4554
36	1940	2210	2705	3205	3480	9350
37	2165	2423	2910	3410	3670	19870
38	2360	2610	3090	3590	3847	45568
39	2533	2770	3245	3750	4007	86836
40	2680	2910	3380	3895	4155	99688
41	2790	3010	3490	4010	4280	50586
42	2780	3040	3540	4080	4377	5344
43	2590	2880	3400	4010	4391	364
						329737

Tab. 3/3b **Perzentilwerte des Geburtsgewichtes** (g)
je Tragzeit für **Mädchen**, Deutschland 1995 – 2000
geglättete Werte mithilfe der polynomialen Regression

Mütter: 162 – 171 cm • 65 – 80 kg

SWS	3. Perz.	10. Perz.	50. Perz.	90. Perz.	97. Perz.	n
23	460	510	577	700	720	82
24	470	543	662	790	877	108
25	503	585	747	930	1048	117
26	530	630	853	1090	1232	147
27	555	695	963	1251	1430	190
28	615	774	1091	1418	1628	237
29	710	883	1217	1600	1830	281
30	811	993	1385	1814	2051	324
31	952	1148	1585	2041	2290	412
32	1106	1330	1810	2275	2563	595
33	1260	1538	2050	2550	2880	777
34	1470	1760	2294	2850	3195	1412
35	1690	1997	2537	3130	3460	2652
36	1930	2230	2768	3350	3672	5306
37	2165	2453	2970	3550	3850	11901
38	2367	2640	3150	3709	4010	27593
39	2540	2800	3300	3850	4150	55089
40	2680	2927	3425	3970	4263	70016
41	2795	3038	3540	4080	4380	39440
42	2890	3130	3650	4210	4500	4821
43	2629	2929	3560	4194	4553	295
						221795

Tab. 3/4a **Perzentilwerte des Geburtsgewichtes** (g)
je Tragzeit für **Mädchen**, Deutschland 1995 – 2000,
geglättete Werte mithilfe der polynomialen Regression

Mütter: 162 – 171 cm • 81 – 96 kg

SSW	3. Perz.	10. Perz.	50. Perz.	90. Perz.	97. Perz.	n
23	400	440	550	690	830	29
24	435	495	660	809	1002	41
25	470	550	770	950	1160	50
26	505	606	870	1105	1350	57
27	557	677	968	1280	1550	62
28	600	750	1100	1446	1763	68
29	665	856	1245	1650	2000	68
30	770	989	1416	1878	2220	101
31	900	1150	1613	2135	2463	140
32	1070	1315	1843	2388	2750	158
33	1260	1528	2090	2671	3040	242
34	1484	1768	2353	2964	3360	380
35	1726	2042	2620	3250	3635	651
36	1970	2273	2865	3514	3900	1382
37	2200	2503	3070	3720	4090	2892
38	2400	2689	3238	3880	4220	6655
39	2565	2838	3375	4000	4330	12566
40	2693	2968	3500	4090	4418	16791
41	2800	3070	3600	4195	4544	10843
42	2920	3163	3720	4315	4635	1454
43	2729	2998	3640	4326	4722	103
						54733

Tab. 3/4b **Perzentilwerte des Geburtsgewichtes** (g) je Tragzeit für **Mädchen**, Deutschland 1995 – 2000, geglättete Werte mithilfe der polynomialen Regression

Mütter: 162 – 171 cm ● ≥ 97 kg

SSW	3. Perz.	10. Perz.	50. Perz.	90. Perz.	97. Perz.	n
23	430	527	565	720	820	12
24	443	540	690	886	1020	14
25	435	550	815	1052	1237	10
26	450	600	940	1218	1472	13
27	515	660	1065	1370	1706	22
28	580	725	1183	1574	1940	20
29	680	842	1315	1798	2170	27
30	780	969	1490	2054	2423	46
31	924	1127	1700	2309	2702	41
32	1070	1279	1930	2594	2967	57
33	1235	1490	2165	2880	3282	89
34	1440	1732	2408	3200	3570	152
35	1680	2006	2670	3457	3820	290
36	1933	2278	2910	3700	4058	540
37	2180	2513	3123	3875	4260	1118
38	2390	2698	3310	4020	4430	2286
39	2567	2862	3448	4130	4530	3941
40	2720	3000	3555	4215	4646	5493
41	2843	3118	3650	4330	4723	3721
42	2898	3205	3730	4420	4795	559
43	2665	3090	3675	4490	4855	51
						18502

Tab. 3/5a **Perzentilwerte des Geburtsgewichtes** (g) je Tragzeit für **Mädchen**, Deutschland 1995 – 2000, geglättete Werte mithilfe der polynomialen Regression

Mütter: ≥172 cm • ≤ 73 kg

SSW	3. Perz.	10. Perz.	50. Perz.	90. Perz.	97. Perz.	n
23	470	520	580	663	840	41
24	500	560	680	802	988	58
25	530	610	780	950	1135	70
26	560	671	888	1100	1283	81
27	600	748	1015	1266	1457	115
28	630	828	1143	1440	1629	115
29	720	940	1288	1630	1830	147
30	813	1059	1455	1834	2050	183
31	944	1183	1643	2050	2280	227
32	1091	1360	1858	2287	2533	352
33	1299	1574	2093	2546	2795	489
34	1528	1807	2337	2810	3080	827
35	1776	2060	2584	3080	3350	1710
36	2020	2305	2810	3320	3600	3391
37	2250	2523	3023	3540	3803	7577
38	2460	2720	3210	3728	3990	17962
39	2640	2880	3370	3897	4165	36758
40	2783	3020	3510	4045	4325	46134
41	2900	3130	3630	4179	4465	24828
42	2890	3150	3680	4250	4570	2726
43	2548	2917	3530	4214	4459	167
						143958

Tab. 3/5b **Perzentilwerte des Geburtsgewichtes** (g) je Tragzeit für **Mädchen**, Deutschland 1995 – 2000, geglättete Werte mithilfe der polynomialen Regression

Mütter: ≥172 cm ● 74 – 89 kg

SSW	3. Perz	10. Pe□z.	50. Perz.	90. Perz.	97. Perz.	n
23	443	510	570	700	800	9
24	470	550	665	833	966	17
25	498	583	760	960	1120	25
26	532	635	864	1100	1307	41
27	577	705	980	1253	1496	38
28	620	775	1103	1430	1700	50
29	703	857	1243	1628	1900	59
30	800	979	1414	1844	2108	72
31	932	1130	1608	2070	2352	120
32	1080	1316	1827	2315	2618	140
33	1262	1527	2080	2590	2925	206
34	1490	1770	2347	2900	3250	332
35	1730	2030	2613	3203	3540	656
36	1985	2290	2860	3460	3800	1292
37	2220	2518	3070	3658	3993	2917
38	2433	2710	3250	3830	4143	7066
39	2613	2880	3403	3973	4280	14725
40	2760	3010	3532	4100	4415	20670
41	2880	3120	3650	4230	4555	12739
42	2956	3251	3800	4370	4689	1470
43	2675	2948	3675	4424	4760	76
						62720

Tab. 3/6a **Perzentilwerte des Geburtsgewichtes** (g) je Tragzeit für **Mädchen**, Deutschland 1995 – 2000, geglättete Werte mithilfe der polynomialen Regression

Mütter: ≥ 172 cm • 90 – 105 kg

SSW	3. Perz.	10. Perz.	50. Perz.	90. Perz.	97. Perz.	n
23	480	530	600	720	853	6
24	490	556	680	840	990	7
25	510	574	758	980	1134	12
26	525	610	853	1143	1330	6
27	547	650	954	1315	1515	18
28	600	720	1086	1472	1720	18
29	657	820	1240	1668	1960	18
30	755	933	1396	1885	2217	27
31	900	1073	1600	2128	2480	27
32	1040	1252	1820	2390	2768	48
33	1235	1470	2088	2678	3080	59
34	1462	1737	2360	2980	3410	116
35	1710	2023	2653	3298	3715	189
36	1960	2290	2910	3581	3960	372
37	2208	2530	3130	3788	4167	943
38	2430	2730	3307	3950	4320	2022
39	2617	2900	3460	4080	4435	3894
40	2765	3033	3583	4220	4550	5733
41	2880	3160	3715	4340	4650	3956
42	3018	3282	3880	4455	4767	491
43	2895	3148	3835	4501	4820	36
						17998

Tab. 3/6b **Perzentilwerte des Geburtsgewichtes** (g) je Tragzeit für **Mädchen**, Deutschland 1995 – 2000, geglättete Werte mithilfe der polynomialen Regression

Mütter: ≤ 172 cm • ≤ 106 kg

SSW	3. Perz.	10. Perz.	50. Perz.	90. Perz.	97. Perz.	n
23	397	480	620	736	850	3
24	400	520	701	865	1015	4
25	450	560	803	1025	1170	
26	500	600	901	1186	1340	8
27	526	643	1015	1354	1553	9
28	572	710	1131	1526	1786	6
29	648	800	1255	1720	2020	11
30	736	935	1387	1945	2292	9
31	847	1082	1561	2194	2571	15
32	986	1234	1789	2468	2853	30
33	1189	1460	2063	2770	3133	29
34	1438	1725	2377	3104	3490	54
35	1699	2020	2666	3435	3820	88
36	1950	2300	2980	3715	4100	188
37	2210	2550	3200	3950	4310	386
38	2444	2760	3385	4100	4463	859
39	2640	2935	3530	4215	4593	1376
40	2790	3080	3650	4300	4700	2227
41	2910	3200	3767	4405	4800	1603
42	3026	3306	3905	4504	4929	225
43	2870	3130	3755	4470	4840	12
						7142

Tab. 4/1a **Perzentilwerte des Geburtsgewichtes** (g) je Tragzeit für **Knaben**, Deutschland 1995 – 200, geglättete Werte mithilfe der polynomialen Regression

Mütter: ≥ 161 cm • ≥ 57 kg

SSW	3. Perz.	10. Perz.	50. Perz.	90. Perz.	97. Perz.	n
23	445	530	615	713	805	56
24	468	577	702	835	929	78
25	495	631	810	973	1072	82
26	540	693	920	1117	1249	112
27	575	763	1040	1270	1421	155
28	649	850	1176	1440	1620	173
29	733	952	1320	1624	1819	210
30	858	1070	1480	1830	2031	266
31	990	1214	1663	2045	2255	344
32	1130	1390	1860	2268	2510	453
33	1300	1587	2070	2512	2773	747
34	1507	1800	2290	2763	3040	1246
35	1738	2023	2510	3000	3270	2266
36	1957	2237	2730	3220	3485	4575
37	2168	2440	2929	3420	3680	9412
38	2357	2613	3102	3600	3860	18886
39	2518	2770	3257	3765	4023	31046
40	2657	2900	3397	3910	4180	30933
41	2750	3000	3500	4020	4293	14711
42	2740	3010	3540	4099	4443	1715
43	2510	2780	3395	4100	4450	129
						117595

Tab. 4/1b **Perzentilwerte des Geburtsgewichtes** (g)
je Tragzeit für **Knaben**, Deutschland 1995 – 200,
geglättete Werte mithilfe der polynomialen Regression

Mütter: ≥ 161 cm ● 58 – 73 kg

SSW	3. Perz.	10. Perz.	50. Perz.	90. Perz.	97. Perz.	n
23	400	500	610	720	796	53
24	426	546	700	840	940	80
25	460	593	790	970	1100	95
26	500	648	900	1120	1256	105
27	550	710	1018	1284	1428	103
28	610	793	1160	1474	1635	147
29	690	890	1320	1670	1840	165
30	808	1000	1490	1882	2066	206
31	920	1164	1687	2100	2300	291
32	1085	1345	1896	2340	2585	395
33	1270	1560	2125	2595	2884	559
34	1500	1800	2363	2873	3188	927
35	1755	2053	2600	3130	3450	1711
36	1995	2296	2830	3370	3680	3458
37	2220	2510	3043	3580	3873	7128
38	2420	2703	3226	3770	4050	14703
39	2595	2868	3387	3930	4210	26008
40	2750	3008	3520	4070	4360	28874
41	2860	3110	3630	4180	4480	15930
42	2900	3130	3670	4250	4560	2097
43	2720	3012	3600	4160	4480	153
						103188

Tab. 4/2a **Perzentilwerte des Geburtsgewichtes** (g) je Tragzeit für **Knaben**, Deutschland 1995 – 2000, geglättete Werte mithilfe der polynomialen Regression

Mütter: ≥ 161 cm ● 74 – 89 kg

SSW	3. Perz.	10. Perz.	50. Perz.	90. Perz.	97. Perz.	n
23	490	477	590	690	860	14
24	490	525	707	840	1000	8
25	503	552	800	995	1165	13
26	520	600	900	1138	1310	26
27	557	660	1013	1303	1478	22
28	610	743	1160	1488	1695	36
29	686	850	1320	1683	1927	43
30	810	1003	1479	1900	2137	63
31	943	1155	1680	2155	2412	85
32	1115	1343	1897	2424	2696	110
33	1332	1569	2150	2712	3040	132
34	1554	1815	2420	3020	3358	250
35	1780	2080	2688	3320	3680	446
36	2020	2330	2915	3558	3930	823
37	2250	2555	3133	3760	4100	1658
38	2456	2754	3320	3930	4260	3310
39	2637	2917	3480	4080	4400	5572
40	2790	3060	3610	4210	4525	6869
41	2910	3180	3730	4300	4640	4094
42	2947	3250	3780	4360	4724	584
43	2760	3110	3720	4260	4656	54
						24212

Tab. 4/2b **Perzentilwerte des Geburtsgewichtes** (g) je Tragzeit für **Knaben**, Deutschland 1995 – 2000, geglättete Werte mithilfe der polynomialen Regression

Mütter: ≥161 cm ● ≤ 90 kg

SSW	3. Perz.	10. Perz.	50. Perz.	90. Perz.	97. Perz.	n
23	410	555	675	750	870	9
24	425	556	690	868	997	6
25	430	545	783	1012	1200	7
26	480	600	870	1185	1440	8
27	557	680	955	1363	1700	13
28	643	792	1088	1550	1943	15
29	725	920	1257	1785	2185	16
30	850	1022	1450	2016	2448	11
31	974	1170	1655	2262	2691	29
32	1100	1310	1910	2540	2963	22
33	1274	1546	2185	2840	3248	47
34	1510	1793	2460	3180	3530	71
35	1760	2065	2730	3450	3820	132
36	2007	2335	2980	3683	4050	245
37	2255	2580	3200	3885	4250	467
38	2470	2780	3397	4043	4420	920
39	2646	2950	3560	4190	4560	1414
40	2795	3097	3692	4315	4690	1698
41	2893	3200	3800	4410	4825	1076
42	2978	3275	3840	4530	4860	184
43	2765	3100	3850	4420	4700	14
						6404

Tab. 4/3a **Perzentilwerte des Geburtsgewichtes** (g) je Tragzeit für **Knaben**, Deutschland 1995 – 2000, geglättete Werte mithilfe der polynomialen Regression

Mütter: 162 – 171 cm ● ≤ 64 kg

SSW	3. Perz.	10. Perz.	50. Perz.	90. Perz.	97. Perz.	n
23	480	540	600	700	760	159
24	507	573	701	847	920	196
25	530	620	808	1000	1087	215
26	562	675	925	1145	1260	273
27	605	748	1055	1310	1450	356
28	660	825	1193	1485	1647	432
29	750	937	1350	1665	1850	545
30	850	1057	1517	1866	2068	661
31	980	1203	1697	2078	2318	841
32	1140	1388	1897	2307	2564	1190
33	1336	1606	2116	2555	2830	1738
34	1560	1845	2350	2813	3090	3021
35	1800	2093	2590	3076	3350	5541
36	2043	2324	2824	3320	3590	11296
37	2260	2540	3040	3540	3803	23865
38	2470	2728	3227	3735	4000	50764
39	2643	2893	3390	3910	4170	90587
40	2790	3035	3533	4060	4333	99713
41	2900	3140	3650	4190	4460	50773
42	2880	3180	3700	4250	4550	5735
43	2730	3022	3610	4218	4552	391
						348292

Tab. 4/3b **Perzentilwerte des Geburtsgewichtes** (g) je Tragzeit für **Knaben**, Deutschland 1995 – 2000, geglättete Werte mithilfe der polynomialen Regression

Mütter: 162 – 171 cm • 65 – 80 kg

SSW	3. Perz.	10. Perz.	50. Perz.	90. Perz.	97. Perz.	n
23	460	510	600	720	780	119
24	470	543	678	834	938	143
25	503	585	777	977	1100	166
26	530	630	885	1132	1288	190
27	555	695	1014	1300	1491	208
28	615	774	1150	1487	1705	305
29	710	883	1310	1685	1904	348
30	811	1005	1484	1900	2130	405
31	952	1187	1680	2127	2380	564
32	1113	1380	1910	2367	2654	736
33	1315	1590	2145	2645	2970	1082
34	1540	1825	2393	2943	3300	1756
35	1780	2080	2640	3230	3593	3292
36	2010	2324	2880	3470	3815	6570
37	2250	2540	3093	3675	4000	13961
38	2450	2740	3278	3850	4160	31223
39	2630	2902	3437	4000	4300	58385
40	2773	3040	3573	4140	4425	70800
41	2890	3160	3690	4260	4550	40892
42	3010	3270	3830	4390	4670	5133
43	2752	3120	3745	4410	4730	330
						236608

Tab. 4/4a **Perzentilwerte des Geburtsgewichtes** (g) je Tragzeit für **Knaben**, Deutschland 1995 – 2000, geglättete Werte mithilfe der polynomialen Regression

Mütter: 162 – 171 cm • 81 – 96 kg

SSW	3. Perz.	10. Perz.	50. Perz.	90. Perz.	97. Perz.	n
23	400	440	580	730	830	19
24	435	495	696	853	1002	28
25	470	550	805	994	1160	41
26	505	606	905	1163	1350	50
27	557	677	1028	1329	1550	63
28	600	750	1172	1497	1763	81
29	665	856	1330	1700	2000	94
30	770	1004	1502	1946	2220	119
31	914	1160	1696	2195	2483	138
32	1110	1338	1920	2460	2770	201
33	1330	1580	2160	2740	3060	281
34	1558	1840	2437	3040	3390	470
35	1800	2105	2703	3330	3700	866
36	2048	2360	2940	3600	3970	1623
37	2266	2600	3165	3800	4150	3538
38	2470	2780	3345	3970	4304	7334
39	2648	2943	3505	4123	4450	13401
40	2805	3080	3640	4265	4580	16896
41	2950	3200	3760	4390	4700	11011
42	3060	3320	3880	4505	4848	1574
43	2890	3170	3810	4520	4921	129
						57957

Tab. 4/4a **Perzentilwerte des Geburtsgewichtes** (g) je Tragzeit für **Knaben**, Deutschland 1995 – 2000, geglättete Werte mithilfe der polynomialen Regression

Mütter: 162 – 171 cm ● ≥ 97 kg

SSW	3. Perz.	10. Perz.	50. Perz.	90. Perz.	97. Perz.	n
23	430	527	565	720	820	13
24	443	540	690	886	1020	8
25	435	550	815	1052	1237	15
26	450	600	940	1218	1472	13
27	515	660	1065	1370	1706	22
28	580	725	1183	1574	1940	28
29	680	842	1315	1798	2170	35
30	780	969	1490	2054	2423	34
31	924	1127	1693	2309	2702	65
32	1120	1308	1908	2594	2967	61
33	1300	1528	2185	2880	3282	136
34	1515	1780	2450	3200	3570	170
35	1758	2070	2730	3470	3820	341
36	2004	2340	2995	3720	4058	621
37	2260	2588	3230	3920	4260	1373
38	2497	2790	3420	4100	4475	2555
39	2700	2980	3580	4250	4640	4206
40	2850	3130	3717	4370	4800	5585
41	2960	3250	3833	4475	4950	3718
42	3080	3335	3935	4600	5045	584
43	2906	3210	3850	4700	5116	59
						19642

Tab. 4/5a **Perzentilwerte des Geburtsgewichtes** (g) je Tragzeit für **Knaben**, Deutschland 1995 – 2000, geglättete Werte mithilfe der polynomialen Regression

Mütter: ≥ 172 cm • ≤ 73 kg

SSW	3. Perz.	10. Perz.	50. Perz.	90. Perz.	97. Perz.	n
23	470	520	610	730	840	56
24	500	560	720	868	988	77
25	530	610	833	1010	1135	97
26	560	671	950	1165	1283	98
27	600	748	1075	1326	1457	126
28	650	828	1210	1500	1650	140
29	748	940	1363	1686	1872	195
30	850	1059	1524	1888	2100	210
31	995	1221	1720	2111	2343	292
32	1150	1423	1944	2360	2610	435
33	1360	1650	2187	2625	2902	604
34	1604	1910	2442	2910	3210	1053
35	1870	2165	2695	3195	3490	2110
36	2124	2420	2938	3450	3750	4181
37	2360	2640	3157	3680	3960	9228
38	2575	2836	3350	3880	4160	20303
39	2750	3007	3520	4060	4337	38846
40	2900	3150	3670	4220	4510	46300
41	3030	3280	3805	4370	4660	24874
42	3050	3320	3870	4470	4750	2932
43	2790	3040	3680	4352	4595	167
						152324

Tab. 4/5b **Perzentilwerte des Geburtsgewichtes** (g) je Tragzeit für **Knaben**, Deutschland 1995 – 2000, geglättete Werte mithilfe der polynomialen Regression

Mütter: ≥ 172 cm • 74 – 89 kg

SSW	3. Perz.	10. Perz.	50. Perz.	90. Perz.	97. Perz.	n
23	443	510	610	720	800	21
24	470	550	710	860	966	28
25	498	583	818	1000	1120	32
26	532	635	928	1143	1307	30
27	577	705	1053	1309	1496	52
28	620	790	1184	1490	1700	86
29	703	893	1340	1690	1913	72
30	800	1020	1520	1910	2145	100
31	940	1170	1708	2150	2390	132
32	1110	1360	1930	2404	2657	166
33	1310	1588	2176	2680	2973	261
34	1548	1850	2440	2990	3310	478
35	1807	2125	2712	3285	3620	738
36	2064	2385	2960	3550	3900	1625
37	2306	2620	3183	3780	4100	3543
38	2526	2820	3378	3970	4280	8078
39	2713	3000	3550	4133	4440	15945
40	2867	3140	3690	4273	4580	20838
41	3000	3290	3850	4420	4730	13156
42	3130	3440	4003	4580	4880	1664
43	2852	3207	3855	4622	4939	108
						67153

Tab.4/6a **Perzentilwerte des Geburtsgewichtes** (g)
je Tragzeit für **Knaben**, Deutschland 1995 – 2000,
geglättete Werte mithilfe der polynomialen Regression

Mütter: ≥ 172 cm • 90 – 105 kg

SSW	3. Perz.	10. Perz.	50. Perz.	90. Perz.	97. Perz.	n
23	480	520	650	750	853	4
24	490	550	715	880	990	7
25	510	580	800	1020	1134	15
26	525	618	895	1185	1330	11
27	547	693	1010	1358	1515	13
28	600	763	1140	1534	1720	25
29	680	865	1303	1735	1960	29
30	823	983	1490	1970	2217	20
31	965	1140	1685	2222	2480	31
32	1122	1323	1915	2483	2768	52
33	1313	1567	2180	2770	3080	56
34	1560	1830	2460	3103	3430	127
35	1810	2108	2743	3410	3780	254
36	2060	2400	3007	3680	4060	473
37	2306	2640	3240	3900	4290	1020
38	2520	2849	3440	4080	4450	2277
39	2705	3020	3600	4233	4580	4324
40	2870	3163	3740	4365	4700	5864
41	3000	3280	3875	4480	4830	4024
42	3114	3400	4025	4610	4936	580
43	3005	3298	3985	4665	4950	58
						19264

Tab.4/6b **Perzentilwerte des Geburtsgewichtes** (g)
je Tragzeit für **Knaben**, Deutschland 1995 – 2000,
geglättete Werte mithilfe der polynomialen Regression

Mütter: ≥ 172 cm ● ≥106 kg

SSW	3. Perz.	10. Perz.	50. Perz.	90. P□rz.	97□ Perz.	n
23	397	480	650	760	850	
24	400	520	738	912	1015	5
25	450	560	848	1065	1170	9
26	500	600	955	1240	1340	3
27	526	643	1064	1410	1553	9
28	572	710	1193	1591	1795	9
29	648	840	1317	1793	2036	7
30	783	980	1480	2034	2300	11
31	910	1130	1660	2290	2580	19
32	1050	1292	1896	2553	2853	27
33	1255	1525	2175	2850	3133	36
34	1512	1795	2480	3185	3490	55
35	1768	2090	2786	3520	3870	115
36	2040	2383	3070	3800	4170	234
37	2290	2632	3290	4020	4400	465
38	2540	2855	3490	4200	4580	947
39	2730	3033	3650	4340	4720	1630
40	2900	3185	3790	4463	4840	2228
41	3030	3320	3940	4580	4967	1629
42	3170	3466	4085	4707	5100	242
43	3030	3251	4001	4666	5000	12
						7692

Inhaltsverzeichnis

03 **Impressum**

04 **Referenten, Moderatoren**

11 **Programm**

15 **Vorwort**

18 **Böhles**, Betrachtung zu Götz von Berlichingen

29 **Betram,** Geschichte der Armprothetik

46 **Bertram,** Prothetische Versorgungsmöglichkeiten im Kindesalter

61 **Queißer-Wahrendorf,** Epidemiologie von SGA und IUGR Datenanalyse des Geburtenregisters Mainzer Modell (1990-2009)

69 **Briese,** Therapie der Eklampsie

75 **Fischer,** Schwere fetale Wachstumsstörung und Präeklampsie: Folgen für Mutter und Kind

81 **Luttkus,** Perinatale Infektionen aus Sicht der klinischen Geburtshilfe

94 **Otte**, Peripartale Infektionen aus der Sicht des Pädiaters

109 **van de Weyer, Plinkert,** Hörrehabilitation durch Cochlea-Implantation bei Kindern

122 **von Gontard,** Depressive Störungen bei Kindern, Jugendlichen und Eltern

145 **Fricke**, Zusammenhänge zwischen der motorischen und kognitiven Entwicklung bei Kindern mit iedrigem Geburtsgewicht

147 **Fricke,** Methodische Aspekte für den pädiatrischen Endokrinologen zur Untersuchung europsycho-logischer Funktionen beim Kind und Jugendlichen

149 **Hesse,** Zur Geschichte der Erforschung des menschlichen Wachstums -2500 Jahre im Rückblick

169 **Pfäffle, Kiess** Molekulare Ursachen von intrauteriner Wachstumsverzögerung - Mutationen von Transkriptionsfaktor-Genen und des IGF-I-Rezeptor- Gens beim Menschen

180 **Hübler,** Wachstumsfaktoren in der feto-plazentaren Einheit und im postnatalen Serum: Endet die Programmierung mit der Geburt?

183 **Stahnke,** Ullrich-Turner-Syndrom (UTS): Problematik im Kindes- und Erwachsenenalter

198 **Knieper, Toth** Fertilität und künstliche Befruchtung bei Frauen mit Ullrich-Turner- Syndrom

209 **Rohrer,** Noonan syndrome – introduction and basic clinical features

210 **Zabransky,** Befunde bei Noonan Syndrom

217 **Sievers,** Einflüsse der somatotropen Achse auf das CNS

219 **Kulle,** Massenspektrometrische Multisteroidanalytik in der Pädiatrischen Endokrinologie

221 **Dötsch,** Ursachen und Therapie der Wachstums-störungen bei chronischer Niereninsuffizienz

228 **Trefz,** Die Phenylketonurie als „Faltungskrankheit". Neue therapeutische Möglichkeiten

233 **Lehnen,** Epigenetic analysis of maternal gestational diabetes (GDM) in newborns

242 **Steinberger,** Der Zugang zum persönlichen Genom:Mythen, Fakten, Visionen

255 **Nüsken Eva,** Rolle des Geschlechts bei experimenteller intrauteriner Wachstumsretardierung- Daten aus dem A. uterina-Ligatur-Modell und dem Low-Protein-Modell der Ratte

268 **Nüsken Kai-Dietrich,** Natriumhaushalt und Aufholwachstum nach intrauteriner Wachstumsretardierung durch A. uterina-Ligatur bei der Ratte

271 **Konrad, Böhles** Insulinsensitivität und kardio-vaskuläres Risiko- eine Zusammenfassung der europäischen Multizenter EU-RISC-Studie

285 **Voigt,** Geburtsgewichtsperzentilwerte für Mädchen und Knaben unter Berücksichtigung von Körperhöhe und Körpergewicht der Mütter (12 Müttergruppen)**.**

319 Inhaltsverzeichnis

[i] Townsend CL, Tookey PA, Newell ML, Cortina-Borja M: Antiretroviral therapy in pregnancy: balancing the risk of preterm delivery with prevention of mother-to-child HIV transmission. Antivir Ther. 2010;15(5):775-83.

[ii] Guerra B et al, Ultrasound prediction of symptomatical congenital cytomegalovirus infection, AmJObstet Gynecol. (2008), 198 (4:380)

[4] Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Parent Du Châtelet I, Senat MV, Frydman R, Grangeot-Keros L: A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital. BJOG. 2009 May;116(6):818-23.

[iv] Lazzarotto T et al: New Advances in Diagnosis of congenital Cytomegalovirusinfection, J Clin Virology 41 (2008)

[v] Goegebuer T, van Meensel et al, Clinical predict of value of Real Time PCR-Quantification of human Cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples, J Clin.Microbiol. 2009 (47)

[vi] Vollmer B, Seibold-WEiger K, Schmitz-Salue C, Hamprecht K, Goelz R, Krageloh-Mann I, Speer CP, Postnally acquired cytomegalovirus infection via breast milk: effects on hearing and development in preterm infants.; Pediatr. Infect Dis. Jo, 2004, Apr; 23(4): 322-7

[vii] Engman ML, Lewensohn-Fuchs I, Mosskin M, Malm G: Congenital cytomegalovirus infection: the impact of cerebral cortical malformations. Acta Paediatr. 2010 Sep; 99(9):1344-9.

[viii] Staphno S: Infection disease of the newborn: Cytomegalovirus.ED. Remington, Klein 2001

[ix] Guibert G, Warszawski J, Le Chenadec J, Blanche S, Benmebarek Y, Mandelbrot L, Tubiana R, Rouzioux C, Leruez-Ville M: Decreased risk of congenital cytomegalovirus infection in children born to HIV-1-infected mothers in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2009 Jun 1;48(11):1516-25.

[x] Nigro G., Stuart P, Adler, Renato La Torre, Al Ma., Best, Passive Immunization during Pregnancy for Congenital Cytomegalovirus Infection, NEJM: Sept. 29, 2005, Nr.13, volume 353: 1350-1362

[xi] Buchanan C, Tran TT: Management of chronic hepatitis B in pregnancy. Clin Liver Dis. 2010 Aug;14(3):495-504.

[xii] Papaevangelou V, Paraskevis D, Anastassiadou V, Stratiki E, Machaira M, Pitsouli I, Haida C, Drakakis P, Stamouli K, Antsaklis A, Hatzakis A: HBV viremia in newborns of HBsAg(+) predominantly Caucasian HBeAg(-) mothers. J Clin Virol. 2011 Mar;50(3):249-52. Epub 2010 Dec 16.

[xiii] Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1. Art. No.: CD003253.

[xiv] Stupin JH, David M, Siedentopf JP, Dudenhausen JW: Emergency cerclage versus bed rest for amniotic sac prolapse before 27 gestational weeks. A retrospective, comparative study of 161 women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008 Jul;139(1):32-7.

[xv] Saling E: Prevention of habitual abortion and prematurity by early total occlusion of the external os uteri. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1984 May; 17(2-3):165-70.